Ministerul Sănătăţii Nr. 564 din 4 mai 2021
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 4 mai 2021

ORDIN*)
pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora

Publicat în: Baza de date "EUROLEX"

***) Notă:**
Text realizat la G&G CONSULTING, Departamentul juridic (A.Z.)
Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în:
O. Nr. 2.890/648/2024 Publicat în M.Of. Nr. 518 bis/04.06.2024
Articolele care au suferit modificări sunt marcate cu albastru în Cuprins.
Pentru a le vizualiza, selectaţi articolul şi daţi click pe butonul Istoric.

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 531 din 4.05.2021 al Direcţiei generale de asistenţă medicală şi sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătăţii şi nr. DG 1.417 din 4.05.2021 al Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispoziţiile art. 291 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

ţinând cont de prevederile art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare,

luând în considerare art. 4 alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi pentru modificarea unor acte normative,

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

ministrul sănătăţii şi preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Art. 1 - Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale, denumite în continuare **DCI**, şi protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecţiuni/grup de afecţiuni prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, denumite în continuare **protocoale terapeutice**, prevăzute în anexele nr. 1 şi 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2 - Se aprobă normele metodologice privind implementarea protocoalelor terapeutice prevăzute în anexa nr. 3, care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 3 - Protocoalele terapeutice se elaborează şi/sau se actualizează de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, conform normelor metodologice prevăzute în anexa nr. 3, se analizează critic şi se avizează de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România.

Art. 4 - (1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere şi monitorizare a tratamentului cu medicamentele care se acordă asiguraţilor pe bază de prescripţie medicală eliberată de medicii care sunt în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

(2) Respectarea schemelor terapeutice stabilite conform protocoalelor terapeutice prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 este obligatorie pentru medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

Art. 5 - (1) Iniţierea şi continuarea tratamentului specific cu medicamentele prevăzute în anexele nr. 1 şi 2 de către medicii aflaţi în relaţie contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

(2) Prin excepţie de la prevederile alin. (1), atât iniţierea, cât şi continuarea tratamentului cu medicamentele prevăzute în protocoalele terapeutice, incluse în sublista B din Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, acordate persoanelor care se încadrează în Programul pentru compensarea în procent de 90% a preţului de referinţă al medicamentelor, se realizează exclusiv de către medicul de familie, cu respectarea art. 4 alin. (2).

(3) Pentru iniţierea tratamentului specific unei afecţiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista preţurilor de referinţă aprobată prin ordin al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale şi a preţurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naţionale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate există atât produsul biologic de referinţă, cât şi produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă prescrierea unui produs biosimilar, medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât şi al contribuţiei personale din preţul medicamentelor.

(4) Pentru continuarea tratamentului specific unei afecţiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista preţurilor de referinţă aprobată prin ordin al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale şi a preţurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naţionale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate există atât produsul original biologic de referinţă, cât şi produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă schimbarea produsului original cu un biosimilar al acestuia, la pacienţii cronici, la care tratamentul a fost iniţiat cu produsul biologic de referinţă, care au atins şi îşi menţin obiectivul terapeutic sub tratament, conform criteriilor prevăzute în protocolul terapeutic specific; medicul va prezenta pacientului cea mai bună opţiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât şi al contribuţiei personale din preţul medicamentelor şi de comun acord cu pacientul va efectua schimbarea numai după obţinerea consimţământului informat al acestuia.

(5) În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente biosimilare la pacienţii nou-diagnosticaţi, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiaşi DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific şi ale dispoziţiilor alin. (3), după caz.

(6) În cazul continuării tratamentului cu medicamente biosimilare, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiaşi DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific şi ale dispoziţiilor alin. (4), după caz.

Art. 6 - Prescrierea medicamentelor corespunzătoare denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, în baza protocoalelor terapeutice, se realizează după cum urmează:

a) în conformitate cu prevederile contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, şi ale normelor metodologice de aplicare a contractului-cadru privind condiţiile acordării asistenţei medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (**), (**)[1], (**)[1β] şi (**)[1Ω] în sublistele A, B, C - secţiunile C1, C3 şi sublista D;

b) în conformitate cu prevederile hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naţionale de sănătate şi ale normelor tehnice de realizare a programelor naţionale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaţionale

cuprinse în lista menţionată mai sus, notate cu (**), (**)[1] şi (**)[1Ω] în secţiunea C2 a sublistei C.

Art. 7 - Protocoalele terapeutice vor fi revizuite periodic.

Art. 8 - Anexele nr. 1 - 3 fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 9 - Direcţiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătăţii, Casa Naţională de Asigurări de Sănătate, autorităţile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate şi furnizorii de servicii medicale vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.

Art. 10 - La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul ministrului sănătăţii publice şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie 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 şi 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările şi completările ulterioare.

Art. 11 - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătăţii,
Ioana Mihăilă

Preşedintele Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate,
Adrian Gheorghe

Anexa Nr. 1

Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
1	A001E	ORLISTATUM
2	A002C	PALONOSETRONUM
3	A004C	ONDASETRONUM, GRANISETRONUM
4	A005E	PARICALCITOLUM
5	A006E	CALCITRIOLUM
6	A008E	IMIGLUCERASUM
7	A010N	COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ
8	A014E	AGALSIDASUM BETA
9	A015E	INSULINUM LISPRO
10	A016E	INSULINUM ASPART
11	A017E	INSULINUM LISPRO
12	A018E	INSULINUM ASPART
13	A019E	INSULINUM GLULIZINA
14	A020E	PIOGLITAZONUM
15	A021E	ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)
16	A022E	SITAGLIPTINUM
17	A023E	INSULINUM DETEMIR
18	A024E	INSULINUM GLARGINE
19	A025E	COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)
20	A029E	INSULINUM LISPRO
21	A030Q	AGLUCOSIDASUM ALFA
22	A04AA55	COMBINAŢII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)
23	A10AE06	INSULINUM DEGLUDEC
24	A10AE54	COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)
25	A10BD07	COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)
26	A10BD08	COMBINAŢII (VILDAGLIPTINUM + METFORMINUM)
27	A10BD10	COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentraţia 2,5 mg/1000 mg
28	A10BD15	COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)
29	A10BD21	COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentraţia 5 mg/10 mg
30	A10BH02	VILDAGLIPTINUM
31	A10BH03	SAXAGLIPTINUM
32	A10BJ01	EXENATIDUM
33	A10BJ02	LIRAGLUTIDUM
34	A10BJ05	DULAGLUTIDUM
35	A10BJ06	SEMAGLUTIDUM
36	A10BK03	EMPAGLIFLOZINUM
37	A10BX09	DAPAGLIFLOZINUM
38	A10BX10	LIXISENATIDUM
39	A16AB03	AGALSIDASUM ALFA
40	A16AB09	IDURSULFASUM
41	A16AB10	VELAGLUCERASE ALFA
42	A16AB12	ELOSULFASE ALFA
43	A16AB15	VELMANAZA ALFA
44	A16AB17	CERLIPONASUM ALFA
45	A16AX03	NATRII PHENYLBUTYRATE
46	A16AX06	MIGLUSTATUM
47	A16AX07	PLERIXAFOR
48	A16AX07S	SAPROPTERINUM
49	A16AX10	ELIGLUSTAT
50	A16AX14	MIGALASTATUM
51	B009I	CLOPIDOGRELUM
52	B009N	EPOETINUM BETA
53	B010N	EPOETINUM ALFA
54	B011N	DARBEPOETINUM ALFA
55	B014I	SULODEXIDUM
56	B015D	EPTACOG ALFA ACTIVATUM
57	B016I	DIOSMINUM
58	B01AC24	TICAGRELOR
59	B01AE07	DABIGATRANUM ETEXILATUM
60	B01AF01	RIVAROXABANUM
61	B01AF02	APIXABANUM
62	B01AX07	CAPLACIZUMABUM
63	B02BX04	ROMIPLOSTINUM
64	B02BX05	ELTROMBOPAG
65	B03XA03	EPOETINUM ZETA
66	B03XA03M	METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA
67	B06AC01	INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ
68	B06AC02	ICATIBANTUM
69	C002I	ALPROSTADILUM
70	C003I	IVABRADINUM
71	C004I	ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI
72	C008N	IRBESARTANUM
73	C02KX02	TAFAMIDIS

74	C07FX05	COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)
75	C09DX04	SACUBITRILUM/VALSARTANUM
76	C10AX14	ALIROCUMABUM
77	C10BA05	COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)
78	C10BA06	COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)
79	C10BX13	COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)
80	CI01I	BOSENTANUM
81	D002L	ACITRETINUM
82	D11AH05	DUPILUMABUM
83	G001C	CABERGOLINUM
84	G002N	ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST
85	G003N	FOLLITROPINUM ALFA
86	G004N	GANIRELIXUM
87	G005N	LEVONORGESTRELUM
88	G006N	LUTROPINA ALFA
89	G007N	TIBOLONUM
90	G008N	FOLLITROPINUM BETA
91	G009N	SOLIFENACINUM SUCCINAT
92	G010N	TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM
93	H003N	CINACALCET HIDROCLORID
94	H004E	CETRORELIXUM
95	H006E	SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE ŞI LA ADULŢI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREŞTERE
96	H011Q	SOMATROPINUM
97	H01AC03	MECASERMINUM
98	H01CB05	PASIREOTIDUM
99	H05AA02	TERIPARATIDUM
100	J001G	IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ
101	J002N	RIBAVIRINUM
102	J003N	PEGINTERFERONUM ALFA 2B
103	J004N	PEGINTERFERONUM ALFA 2A
104	J005N	LAMIVUDINUM
105	J006N	INTERFERONUM ALFA 2B
106	J007N	INTERFERONUM ALFA 2A
107	J008N	ENTECAVIRUM
108	J009N	ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM
109	J010D	CASPOFUNGINUM
110	J012B	VORICONAZOLUM
111	J01XB01	COLISTIMETAT DE SODIU
112	J02AC05	ISAVUCONAZOLUM
113	J05AP56	SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM
114	J05AX12	DOLUTEGRAVIRUM
115	J05AX18	LETERMOVIRUM (forma orală)
116	J06BA01	IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ
117	L001C	ACIDUM CLODRONICUM
118	L001G	MITOXANTRONUM
119	L002C	ACIDUM IBANDRONICUM
120	L003C	FULVESTRANTUM
121	L004C	BEVACIZUMABUM
122	L005C	ACIDUM PAMIDRONICUM
123	L006C	ACIDUM ZOLEDRONICUM
124	L008C	IMATINIBUM
125	L012C	BORTEZOMIBUM
126	L014C	RITUXIMABUM (original şi biosimilar)
127	L015D	ANAGRELIDUM
128	L016C	INTERFERON ALFA 2B
129	L01AA09	BENDAMUSTINUM
130	L01BB06	CLOFARABINUM
131	L01BB07	NELARABINUM
132	L01BC07	AZACITIDINUMUM
133	L01BC08	DECITABINUM
134	L01BC59	COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)
135	L01CD04	CABAZITAXELUM
136	L01CX01	TRABECTEDINUM
137	L01XC02	RITUXIMABUM
138	L01XC08	PANITUMUMABUM
139	L01XC10	OFATUMUMAB
140	L01XC11	IPILIMUMABUM
141	L01XC11-17	DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB
142	L01XC12	BRENTUXIMAB VEDOTIN
143	L01XC13	PERTUZUMABUM
144	L01XC14	TRASTUZUMABUM EMTANSINE
145	L01XC15	OBINUTUZUMABUM
146	L01XC16	DINUTUXIMABUM BETA
147	L01XC17	NIVOLUMABUM
148	L01XC18	PEMBROLIZUMABUM
149	L01XC19	BLINATUMOMABUM
150	L01XC21	RAMUCIRUMABUM
151	L01XC24	DARATUMUMABUM
152	L01XC26	INOTUZUMAB OZOGAMICIN
153	L01XC28	DURVALUMABUM
154	L01XC31	AVELUMABUM
155	L01XC32	ATEZOLIZUMAB
156	L01XE02	GEFITINIBUM
157	L01XE06	DASATINIBUM
158	L01XE07	LAPATINIBUM
159	L01XE08	NILOTINIBUM
160	L01XE10	EVEROLIMUS (VOTUBIA)
161	L01XE10A	EVEROLIMUS
162	L01XE11	PAZOPANIBUM
163	L01XE12	VANDETANIBUM
164	L01XE13	AFATINIBUM
165	L01XE14	BOSUTINIBUM
166	L01XE15	VEMURAFENIBUM
167	L01XE16	CRIZOTINIBUM
168	L01XE17	AXITINIBUM
169	L01XE18	RUXOLITINIBUM
170	L01XE21	REGORAFENIBUM
171	L01XE23	DABRAFENIBUM

172	L01XE23-25	DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM
173	L01XE24	PONATINIBUM
174	L01XE26	CABOZANTINIBUM
175	L01XE27	IBRUTINIBUM
176	L01XE28	CERITINIBUM
177	L01XE33	PALBOCICLIBUM
178	L01XE35	OSIMERTINIB
179	L01XE36	ALECTINIB
180	L01XE39	MIDOSTAURINUM
181	L01XE42	RIBOCICLIBUM
182	L01XE50	ABEMACICLIBUM
183	L01XX19	IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)
184	L01XX24	PEGASPARGASUM
185	L01XX27	ARSENICUM TRIOXIDUM
186	L01XX42	PANOBINOSTATUM
187	L01XX44	AFLIBERCEPTUM
188	L01XX45	CARFILZOMIBUM
189	L01XX46	OLAPARIBUM
190	L01XX50	IXAZOMIB
191	L01XX52	VENETOCLAX
192	L01XX71	TISAGENLECLEUCEL
193	L020F	BUPROPIONUM
194	L025C	CYPROTERONUM
195	L026C	TRASTUZUMABUM
196	L02BB04	ENZALUTAMIDUM
197	L02BX03	ABIRATERONUM
198	L031C	ERLOTINIBUM
199	L032C	PEGFILGRASTIMUM
200	L033C	TRASTUZUMABUM
201	L037C	CETUXIMABUM
202	L038C	SORAFENIBUM
203	L039C	LEUPRORELINUM
204	L040C	GOSERELINUM
205	L042C	SUNITINIBUM
206	L047C	PEMETREXEDUM
207	L047E	TRIPTORELINUM
208	L048C	FLUDARABINUM
209	L04AA10	SIROLIMUS
210	L04AC11	SILTUXIMABUM
211	L04AX02	TALIDOMIDUM
212	L04AX04	LENALIDOMIDUM
213	L04AX06	POMALIDOMIDUM
214	L04AX08	DARVADSTROCEL
215	L050C	INTERFERONUM ALFA 2A
216	M01AE52	COMBINAŢII (NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM)
217	M05BX04	DENOSUMAB (PROLIA)
218	M05BX05	BUROSUMABUM
219	M09AX03	ATALUREN
220	M09AX07	NUSINERSENUM
221	N001F	MEMANTINUM
222	N0020F	ATOMOXETINUM
223	N0021F	METHYLFENIDATUM
224	N0026G	ROTIGOTINUM
225	N002F	MILNACIPRANUM
226	N003F	OLANZAPINUM
227	N004F	RISPERIDONUM
228	N005F	QUETIAPINUM
229	N006F	AMISULPRIDUM
230	N007F	ARIPIPRAZOLUM
231	N008F	CITALOPRAMUM
232	N009F	ESCITALOPRAMUM
233	N010F	TRAZODONUM
234	N011F	TIANEPTINUM
235	N012F	LAMOTRIGINUM
236	N013F	VENLAFAXINUM
237	N014F	DULOXETINUM
238	N015F	FLUPENTIXOLUM
239	N016F	CLOZAPINUM
240	N017F	SERTINDOLUM
241	N018F	ZIPRASIDONUM
242	N019F	ZUCLOPENTHIXOLUM
243	N020G	DONEPEZILUM
244	N021G	RIVASTIGMINUM
245	N022G	GALANTAMINUM
246	N024G	RILUZOLUM
247	N026F	HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ
248	N028F	PALIPERIDONUM
249	N032G	PREGABALINUM
250	N03AX17	STIRIPENTOLUM
251	N03AX23	BRIVARACETAMUM
252	N06BX13	IDEBENONUM
253	N07XX12	PATISIRANUM
254	R001E	ERDOSTEINUM
255	R03AC13	FORMOTEROLUM
256	R03AC18	INDACATEROLUM
257	R03AL04	COMBINAŢII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)
258	R03AL05	COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)
259	R03AL06	COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)
260	R03BB06	GLICOPIRONIUM
261	R03DX05	OMALIZUMABUM
262	R03DX10	BENRALIZUMABUM
263	R07AX02	IVACAFTORUM
264	S01EE05	TAFLUPROSTUM
265	S01LA05	AFLIBERCEPTUM
266	V001D	DEFEROXAMINUM
267	V002D	DEFERASIROXUM
268	V003D	SEVELAMER
269	V004N	AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE
270	A09AA02	PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE)

271	B02BX06	EMICIZUMAB
272	A16AA04	MERCAPTAMINUM
273	N07XX07	FAMPRIDINE
274	B01AF03	EDOXABANUM
275	C10AX13	EVOLOCUMAB
276	L02BB05	APALUTAMIDUM
277	A11DA03	BENFOTIAMINUM
278	A11DBN1	COMBINAŢII
279	B02BD02	RURIOCTOCOG ALFA PEGOL
280	C09BB02	COMBINAŢII (ENALAPRILUM + LERCANIDIPINUM)
281	C09DB05	COMBINAŢII (IRBESARTANUM + AMLODIPINUM)
282	D11AH05-A	DUPILUMABUM
283	H05AA03	PARATHYROID HORMONE
284	J06BB16	PALIVIZUMABUM
285	L01XC33	CEMIPLIMABUM
286	M09AX01	ACIDUM HIALURONICUM
287	A16AX08	TEDUGLUTIDUM
288	B02AB02	INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZA UMANĂ
289	L01EK03	TIVOZANIBUM
290	L01XC37	POLATUZUMAB VEDOTIN
291	L01XE31	NINTEDANIBUM (OFEV)
292	L01XE54	GILTERITINIB
293	L04AA25-SHUa	ECULIZUMABUM
294	L04AA25-HPN	ECULIZUMABUM
295	M03BX04	TOLPERISONUM
296	N04BC07	APOMORFINUM
297	N07XX06	TETRABENAZINUM
298	R07AX30	LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM
299	A05AA04	ACID OBETICHOLICUM
300	A10AE56	COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM
301	A10AD06	COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART
302	A10BD20	COMBINAŢII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM
303	A10BD24	COMBINAŢII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM
304	A16AX09	GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS
305	A16AX16	GIVOSIRAN
306	B02BX05-AAS	ELTROMBOPAG
307	B03XA06	LUSPATERCEPT
308	B03XA06-SMD	LUSPATERCEPT
309	L01XE44	LORLATINIBUM
310	L01XX63	GLASDEGIB
311	L01XY02	COMBINAŢII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)
312	L03AB15	ROPEGINTERFERON ALFA-2B
313	M05BX04	DENOSUMAB (XGEVA)
314	N07XX11	PITOLISANTUM
315	R07AX32	IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM
316	S01LA06	BROLUCIZUMABUM
317	B01AC27	SELEXIPAGUM
318	B06AC05	LANADELUMABUM
319	C03XA01	TOLVAPTAN
320	J02AB02	KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)
321	M09AX10	RISDIPLAMUM
322	R03AL09	BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM
323	R03AL11	FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIUM + BUDESONIDUM
324	B02BD14	SUSOCTOCOG ALFA
325	A16AX18	LUMASIRANUM
326	B01AC21-HTAPCT	TREPROSTINILUM
327	B01AC21-HTAP	TREPROSTINILUM
328	B06AC04	CONESTAT ALFA
329	C07AA05	PROPRANOLOLUM (soluţie orală)
330	L01ED04	BRIGATINIBUM
331	L01EJ02	FEDRATINIBUM
332	L01EL02	ACALABRUTINIBUM
333	L01FX02	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN
334	L01FX09	MOGAMULIZUMAB
335	N02CD02	GALCANEZUMABUM
336	L01CD01	PACLITAXELUM (concentraţia 5 mg/ml)
337	L03AX03	VACCIN BCG
338	L04AC07	TOCILIZUMABUM (concentraţia 162 mg)
339	L04AC08	CANAKINUMABUM
340	M09AX09	ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC
341	L01EE04	SELUMETINIB
342	B02BD02	TUROCTOCOG ALFA PEGOL
343	L01FD04	TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM
344	L01XX41	ERIBULINUM
345	N05AX15	CARIPRAZINUM
346	N06AX26	VORTIOXETINUM
347	N06AX27	ESKETAMINUM
348	J07BB02-03	VACCIN GRIPAL
349	J07AL02	vaccin pmneumococic polizaharidic
350	J07AH08-09	vaccin meningococic
351	J07BK01	VACCIN VARICELIC VIU ATENUAT
352	J07AJ52	VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS ACELULAR
353	J07BD52	VACCIN RUJEOLIC, RUBEOLIC, URLIAN (ROR)
354	J07BC01	VACCIN HEPATITIC B
355	J07BM03	VACCIN PAPILOMAVIRUS
356	A16AA07	METRELEPTINUM
357	L01FX25	MOSUNETUZUMABUM
358	L03AA14	LIPEGFILGRASTIMUM
359	L04AA43-SHUa	RAVULIZUMABUM
360	L04AA43-HPN	RAVULIZUMABUM
361	S01LA04	RANIBIZUMABUM
362	S01XA18	CICLOSPORINUM
363	V03AE05	OXIHIDROXID SUCROFERIC
364	*A10BK01*	*DAPAGLIFLOZINUM*
365	*A16AB25*	*OLIPUDASE ALFA*

366	*J05AX28*	*BULEVIRTIDUM*
367	*L01EA06*	*ASCIMINIBUM*
368	*L01EH03*	*TUCATINIBUM*
369	*L01FA01*	*RITUXIMABUM*
370	*L01FX17*	*SACITUZUMAB GOVITECAN*
371	*L04AB04-HS*	*ADALIMUMABUM*
372	*L04AB04-UV*	*ADALIMUMABUM*
373	*L04AC19*	*SATRALIZUMABUM*

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1, cod (A001E): DCI ORLISTATUM

Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacienţii cu obezitate

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriţie ce afectează copiii, adolescenţii şi adulţii, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalenţă în continuă creştere, România ocupând locul 3 printre ţările europene. Se estimează că în lume 1,1 miliarde de persoane sunt hiperponderale, din care 312 milioane sunt obeze.

Obezitatea prezintă o problemă de sănătate publică nu numai prin prevalenţa sa la toate categoriile de vârstă, ci şi prin implicaţiile socio-economice şi mai ales prin comorbidităţile asociate care cresc riscul relativ al mortalităţii la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicaţiile cardiovasculare, cancerul.

Obezitatea este o boală multifactorială, caracterizată printr-un dezechilibru între aportul de energie şi consumul de energie ale organismului.

În consecinţă, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creşterea activităţii fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acţionează prin inhibarea specifică şi de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbţia lipidelor cu cca 30%.

Datorită mecanismului de acţiune la nivel local, este singurul agent medicamentos din clasa sa terapeutică care nu are efecte sistemice: nici asupra sistemului nervos central (insomnie, cefalee, ameţeli, anxietate, depresie, uscăciunea gurii, pierderi de memorie, atacuri de panică, parestezii) şi nici asupra sistemului cardiovascular (tahicardie, aritmii cardiace, hipertensiune arterială).

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Pacienţii cu vârste cuprinse între 18 şi 26 ani care nu realizează venituri vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 30 Kg/mp cu prezenţa a cel puţin uneia din următoarele comorbidităţi: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hipercorticism reactiv, tulburare gonadică; medicaţia se va administra acestor pacienţi doar dacă nu au contraindicaţii de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC ≥ 35 Kg/mp, cu sau fără comorbidităţi asociate, dacă nu au contraindicaţiile tratamentului cu orlistat.

C. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% şi/sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

D. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

E. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbidităţile asociate.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat pacientelor însărcinate sau care alăptează.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învăţământ şi dovada nerealizării de venituri

c. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală, circumferinţa şoldului şi raportul talie/şold

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor şi ritmului de creştere în greutate;
- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă);
- antecedentelor fiziologice şi patologice;
- apariţiei şi evoluţiei comorbidităţilor asociate.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 8 săptămâni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau hemoglobină glicozilată la pacienţii cu diabet zaharat, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, markeri de hepatită virală la pacienţii cu valori crescute ale transaminazelor, uree, creatinină;
- EKG, consult cardiologic;
- Dozări hormonale: TSH, free T4, catecolamine plasmatice sau metaboliţii lor la pacienţii cu HTA controlată terapeutic, cortizol plasmatic, LH, FSH, PRL la femeile cu dereglările ciclului menstrual, testosteron plasmatic şi prolactină la bărbaţi;
- Ecografie utero-ovariană la femeile cu dereglări ale ciclului menstrual.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENŢILOR OBEZI

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă, IMC, topografia ţesutului adipos şi prezenţa complicaţiilor specifice obezităţii (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteoarticulare) documentate:

1. IMC ≥ 30 Kg/mp cu **mai mult de o** comorbiditate asociată;
2. IMC ≥ 35 Kg/mp cu **o** comorbiditate asociată;
3. IMC ≥ 40 Kg/mp cu sau fără comorbidităţi asociate;
4. Topografia abdominală a ţesutului adipos (raport talie/şold > 1 la bărbat şi 0,8 la femeie), topografie asociată cu un risc crescut de complicaţii metabolice şi cardiovasculare;
5. Probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială (consult psihologic de specialitate).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical) expuse la punctul I.1. de către medicul specialist endocrinolog sau diabetolog.

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar şi creşterea activităţii fizice.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se pot asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor

anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog sau diabetolog**, numit mai jos **medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferinţă talie, circumferinţă şolduri, raport talie/şold), glicemia bazală, testul oral de toleranţă la glucoză sau hemoglobină glicozilată la pacienţii diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologic. Dozările hormonale şi ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea iniţială pentru includerea în Programul terapeutic au fost modificate.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

• Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.
• Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
• Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

• Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
• Evoluţia complicaţiilor

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR CU OBEZITATE

1. Pacienţii care au contraindicaţie la tratamentul cu orlistat:
- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie);
- afectare pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.
2. Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2
3. Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate
4. Apariţia sarcinii în cursul tratamentului
5. Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare
6. Încheierea a 12 luni de tratament.

Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacienţii cu obezitate trataţi cu orlistatum, cu vârsta cuprinsă între 12 şi 18 ani

Orlistatul este singurul medicament anti-obezitate care s-a dovedit eficient şi sigur la grupa de vârstă cuprinsă între 12 şi 16 ani.

Comparativ cu simpla modificare a stilului de viaţă, Orlistatul determină o scădere ponderală mai mare; în plus, previne mai eficient instalarea diabetului la pacienţii obezi şi contribuie la asigurarea unui control glicemic mai bun la pacienţii diabetici. Orlistatul ameliorează şi multiple alte afecţiuni asociate obezităţii, de tipul hipertensiunii arteriale, hipercolesterolemiei şi sindromului metabolic.

Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de orlistat sunt cele gastrointestinale, incidenţa acestora scăzând pe măsură ce administrarea de orlistat continuă.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT

1. Categorii de pacienţi - copii eligibili pentru tratamentul cu orlistat

Copiii cu vârste **mai mari de 12 ani** vor primi tratament cu orlistat doar dacă:

A. Au un indice de masă corporală (IMC) ≥ 5 unităţi peste percentila 95 sau un IMC ≥ 3 unităţi peste percentila 95 dar cu comorbidităţi semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă şi activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranţă la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicaţii ortopedice.

B. S-a dovedit eşecul terapiei standard - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 3% sau nu s-au îmbunătăţit parametrii metabolici după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică.

C. Tratamentul trebuie iniţiat numai după excluderea disfuncţiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienţii care iau medicaţie specifică pentru comorbiditătile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicaţie utilizată pentru controlul obezităţii.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienţii cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbţie) sau pulmonară (cu excepţia astmului bronşic sau a apneei de somn).

G. Nu se va administra Orlistat adolescentelor însărcinate sau care alăptează.

H. Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 1 lună):

A. Caracteristici antropometrice şi date clinice generale:

a. Vârstă
b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferinţă abdominală
c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) şi înscrierea acestuia pe nomogramele de creştere
d. Măsurarea tensiunii arteriale şi compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă şi activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 3 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu orlistat:

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranţă la glucoză oral sau insulinemie à-jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Explorarea unei eventuale disfuncţii endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Caracteristicile antropometrice enumerate la punctul I.2.A.;

B. Prezenţa comorbiditătilor sau a complicaţiilor:

1. diabet zaharat sau toleranţă inadecvată la glucoză sau rezistenţă la insulină (apreciate prin glicemia à-jeun, testul de toleranţă la glucoză oral sau dozarea insulinemiei à-jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);
2. coexistenţa dislipidemiei (profil lipidic: colesterolul total > 200 mg/dl, LDL-colesterolul > 129 mg/dl, trigliceride serice > 200 mg/dl);
3. steatoza hepatică (citoliză hepatică cu markeri de hepatită infecţioasă negativi);
4. prezenţa hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);
5. existenţa apneei de somn;
6. probleme ortopedice;
7. probleme psihologice privind stima de sine şi integrarea socială.

C. Dorinţa pacienţilor de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuşi şi de aparţinători),

D. Eşecul dovedit al dietei izolate asupra scăderii ponderale - nu s-a produs o scădere ponderală de minim 5% după 12 săptămâni de dietă şi activitate fizică (punctul II.1.B).

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI - COPIL CU OBEZITATE AFLAT ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT

Terapia cu Orlistat se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu Orlistat (Xenical).

Tratamentul trebuie început la indicaţia şi sub supravegherea unor medici specialişti cu experienţă în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriţionişti, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul şi aparţinătorii asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă şi activitate fizică.

Terapia cu orlistat presupune administrarea a câte unei capsule de 120 mg de 3 ori/zi, la mesele principale; dacă o masă este omisă sau dacă masa nu conţine lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

În timpul tratamentului cu orlistat se vor asocia suplimente nutritive care să conţină vitamine liposolubile - îndeosebi vitamina D, dar şi vitaminele A, K, E.

Pacientele adolescente cu viaţă sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive şi vor anunţa medicul curant imediat după eventuala pozitivizare a unui test de sarcină.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriţionist sau pediatru**, numiţi mai jos **medic evaluator**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La intervale de 3 luni sau mai des în cazul apariţiei reacţiilor adverse

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

Criterii de control terapeutic optim:

• Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament şi cu minim 10% după 6 luni de tratament.
• Revenirea la normal a parametrilor metabolici
• Controlul optim al complicaţiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea complianţei la tratamentul medicamentos şi la modificarea stilului de viaţă)

• Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
• Evoluţia complicaţiilor

4. Procedura de avizare a terapiei:

La iniţierea terapiei cu orlistat avizul de principiu al comisiei CJAS va fi dat pentru un an de tratament cu doza de 360 mg/zi, în trei prize.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficienţa acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va transmite imediat Comisiei CNAS decizia de întrerupere a terapiei.

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) DIN PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT A PACIENŢILOR - COPII CU OBEZITATE

- Pacienţi care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficienţă terapeutică de la punctul IV.2
- Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariţia sarcinii la adolescente
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2, cod (A002C): DCI PALONOSETRONUM

I. Definiţia afecţiunii: EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greaţă şi vărsătură asociate chimioterapiei înalt şi moderat emetogene

II. Stadializarea afecţiunii: EMESIS-UL

• Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
• Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
• Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie)

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- vârsta: peste 18 ani
- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt şi moderat emetogene

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- doza: administrare unică - o doză de palonosetron este de 0,25 mg, intravenos, în bolus, cu 30 de minute înainte de începerea chimioterapiei sau
- Se administrează oral 500 micrograme de palonosetron cu aproximativ o oră înainte de începerea chimioterapiei.
- nu este necesară ajustarea sau scăderea dozelor
- studiile clinice au demonstrat siguranţa utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- parametrii clinici:
  • răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)
  • control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)
  • fără greaţă (conform Scala Likert)
- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG.
- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe
- Comorbidităţi - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeza refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă
- Non-compliant - nu se aplică

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 3, cod (A004C): DCI ONDASETRONUM, GRANISETRONUM

GREAŢA

Definiţie: senzaţia neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoţită de simptome autonome, ex: paloare, transpiraţie rece, salivaţie, tahicardie, diaree.

VOMA

Definiţie: expulzarea forţată a conţinutului gastric prin gură.

1. Evaluaţi greaţa/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?
2. Trataţi potenţialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greaţa ex. constipaţie severă, durere severă, infecţie, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina), etc.
3. Prescrieţi cel mai potrivit antiemetic - de primă linie pentru fiecare situaţie în parte.
4. Prescrieţi medicaţie regulat şi "la nevoie".
5. Dacă greaţa persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieţi SC (pe fluturaş/seringă automată) sau PR.
6. Nu schimbaţi calea de administrare până când greaţa nu dispare.
7. Evaluaţi regulat răspunsul la antiemetic.
8. Optimizaţi doza de antiemetic. Dacă aveţi un beneficiu mic/nu aveţi beneficiu după 24 - 48 h, reevaluaţi posibilele cauze ale senzaţiei de greaţă.

Aţi găsit cauza reală?

↓

Dacă NU - schimbaţi pe un antiemetic alternativ.

↓

Dacă DA - schimbaţi pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ: 1/3 dintre pacienţi au nevoie de mai mult de un antiemetic (etiologie multifactorială).

CAUZA	Medicament I alegere	Medicament a II-a alegere
Medicamentos indusă (opioide, antibiotice, anticonvulsivante, digitalice, teofiline, estrogeni etc.)	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Chimioterapie	Ondasetron 8 mg bd/tds./po Granisetron 1 - 2 mg.po.sc/zi Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd.	Metoclopramid 10 - 20 mg.tds.po/sc sau 30 - 60 mg/24 h SA.
Radioterapie	Ondasetron 8 mg.bd/tds./po sau Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd	Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd.
Hipertensiune intracraniană	Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd Ciclizina 50 mg.tds.sc	Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Dereglări metabolice (hipercalcemie, uremie)	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd. sau 2,5 - 5 mg/24 h SA	Levomepromazina 6,25 - 25 mg po/sc seara
Staza gastrică Ileus dinamic (ocluzie funcţională)	Metoclopramid 10 - 20 mg.tds.po/sc	Domperidone 10 - 20 mg qds po/sl (Motilium - tb 10 mg)
Ocluzie gastrointestinală	Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc. - utilă în ocluzii înalte SAU Haloperidol 3 - 5 mg./zi sc. - util în ocluzii joase; +/- Dexametazona 8 mg./zi sc.	Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc
Frică/Anxietate (Greaţă anticipatorie)	Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl	Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara
Greaţă la mişcare	Ciclizina 100 - 150 mg./zi sc, po	Emetostop = Meclozinum tb 30 mg - 1 tb înainte cu 1 h la nevoie se repetă după 24 h

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (A005E): DCI PARICALCITOLUM

1. Indicaţii

Paricalcitolum este recomandat în:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar: cu iPTH crescut peste de două ori faţă de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei şi/sau a carenţei/deficienţei de vitamină D [25(OH)D serică > 30 ng/mL, în cazul în care determinarea vitaminei D se poate realiza].

2. BCR stadiul 5 tratat prin dializă, pentru tratamentul hiperparatiroidismului sever cu: iPTH seric persistent peste 500 pg/mL (peste 7 x limita superioară a valorii normale a laboratorului)*) care persistă sub tratament cu derivaţi activi neselectivi ai vitaminei D şi optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

_____

*) Acest criteriu nu se aplică bolnavilor ajunşi în stadiul 5, care erau deja trataţi cu paricalcitolum din stadiile anterioare.

3. Alegerea medicamentului pentru iniţierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influenţată de calcemie, fosfatemie şi alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral şi osos:

- la majoritatea pacienţilor care au indicaţie de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivaţii neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opţiune, din cauza costului mai redus;
- tratamentul poate fi iniţiat cu derivaţi selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendinţă la hipercalcemie şi hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

2. Tratament

Obiectivul tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus), calcemiei şi fosfatemiei (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
   a. iPTH > 500 pg/mL: 2 µg/zi sau 4 µg x 3/săptămână;
   b. iPTH ≤ 500 pg/mL: 1 µg/zi sau 2 µg x 3/săptămână.
2. BCR stadiul 5 hemodializă, pe cale intravenoasă (bolus, la şedinţa de hemodializă):
   a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână,
   sau
   b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/80 sau iPTH/120 (doza în µg) x 3 pe săptămână.

Doza iPTH/120 este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului (> 500 pg/mL sau > 8 x limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariţiei hipercalcemiei şi hiperfosfatemiei;

3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:
   a. raportat la greutatea corporală: 0,04 - 0,1 µg/kg x 3/săptămână,
   sau
   b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului: iPTH/105 (doza în µg) x 3/săptămână.

Ajustarea dozei:

1. BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă, la 2 - 4 săptămâni interval în faza de iniţiere a terapiei şi, apoi, trimestrial în funcţie de iPTH seric:
   a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;
   b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână;
   c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 1 µg/zi sau cu 2 µg x 3/săptămână; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;
   d. dacă scade sub sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolum şi se repetă dozarea iPTH peste 4 săptămâni. Paricalcitolum poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă iPTH creste din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creşterea frecvenţei între administrări (aceeaşi doză la două zile interval).
2. BCR stadiul 5 dializă, în funcţie de nivelul iPTH seric:
   a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;
   b. dacă scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare până se obţine reducerea iPTH cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este 16 µg x 3/săptămână;
   c. dacă scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,04 µg/kg la fiecare administrare;
   d. dacă scade sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL) - se întrerupe administrarea paricalcitolum. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
   a. iPTH seric scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat;
   b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;
   c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului;
   d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele de referinţă normale ale testului de laborator utilizat (vezi mai sus).

2. în BCR stadiul 5 dializă când:
a. iPTH seric sub 3 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat (< 200 pg/mL);
b. calcemia totală sau calciul ionic seric cresc peste valorile normale ale laboratorului;
c. fosfatemia creşte persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);
d. apar dovezi de boală osoasă adinamică sau intoxicaţie cu aluminiu;
e. absenţa răspunsului terapeutic definită prin:
- persistenţa iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitolum şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;
- apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

În toate cazurile de întrerupere a administrării din cauza apariţiei hipercalcemiei, hiperfosfatemiei sau scăderii excesive a iPTH seric este recomandată monitorizare (repetarea determinărilor după 4 săptămâni).

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează şi iPTH creşte din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolum poate fi reluată în doză redusă cu 50%.

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 (eRFG < 60 mL/min) fără tratament prin dializă:
a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;
b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;
c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;
2. în BCR stadiul 5 dializă:
a. calcemie (calcemia totală sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, trimestrial;
b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;
c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;
d. aluminemie - în cazul apariţiei semnelor de boală osoasă adinamică şi la pacienţii trataţi prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfaţi semestrial.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 5, cod (A006E): DCI CALCITRIOLUM

Indicaţii

Calcitriolum este indicat în:
1. BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min) pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar, ca terapie de linia a doua, la bolnavi la care iPTH persistă peste limita ţintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR5] după corectarea deficitului nutriţional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 pg/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie (≤ 4,6 mg/dL) şi calcemie normale (≤ 10,5 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică.
2. BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia întâi a hiperparatiroidismului secundar, la bolnavii cu iPTH seric > 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive, care au fosfatemie (≤ 5,5 mg/dL) şi calcemie normale (≤ 10,2 mg/dL), spontan sau după intervenţie terapeutică şi nu au semne de intoxicaţie cu aluminiu (aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere:
1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă (eRFG < 60 mL/min): calcitriol 0,125 - 0,25 µg/zi pe cale orală;
2. în BCR stadiul 5 dializă - doza este divizată fie în 7 prize zilnice, fie în 3 prize la şedinţele de hemodializă, în funcţie de nivelul iPTH:
a. 1,5 - 4,5 µg/săptămână pentru iPTH 300 - 600 pg/mL;
b. 3 - 12 µg/săptămână pentru iPTH 600 - 1000 pg/mL;
c. 9 - 21 µg/săptămână per os pentru iPTH > 1000 pg/mL.

Ajustarea dozei:
1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă este recomandată la 1 - 3 luni interval în funcţie de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcţie de în funcţie de iPTH seric:
a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă iniţierii terapiei - se menţine aceeaşi doză;
b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 25 - 30%;
c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 25 - 30%;
d. dacă iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.
2. în BCR stadiul 5 dializă este recomandată la 2 - 4 săptămâni interval în funcţie de iPTH seric:
a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menţine aceeaşi doză;
b. dacă iPTH scade cu < 30% - se creşte doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă, fără a depăşi doza de 4 µg la o administrare;
c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 µg/şedinţa de hemodializă;
d. dacă iPTH scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) - se întrerupe administrarea. Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%.

Întreruperea administrării

Este recomandată:
1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă când:
a. Calcemia totală corectată este peste > 10,5 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);
b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile ţintă);
c. iPTH scade sub 40 - 70 pg/mL (sub 0,5 - 1 ori limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii peste limita superioară recomandată pentru stadiul BCR, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menţinerea constantă a iPTH seric între limitele recomandate pentru stadiul Bolii cronice de rinichi (vezi mai sus).
2. în BCR stadiul 5 dializă când:
a. calcemia totală corectată este peste 10,2 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);
b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menţine peste 300 pg/mL);
c. iPTH seric scade sub 300 pg/mL (sub 4,5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului). Dozarea iPTH trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creşterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;
d. aluminemia creşte este peste 60 µg/L;
e. nu este obţinut răspunsul terapeutic, situaţie definită drept persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRAn şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfaţi) sau apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. în BCR stadiile 3 - 5 pre-dializă:
a. Calcemie (calcemia totală corectată sau calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific) - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;
b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni şi, apoi, trimestrial;
c. iPTH seric - la 1 lună după iniţierea terapiei şi, apoi, trimestrial;
2. în BCR stadiul 5 dializă:
a. calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia corectată) - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;
b. fosfatemie - săptămânal în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreţinere şi, apoi, lunar;
c. iPTH - lunar în faza de iniţiere a terapiei şi de ajustare a dozelor până la obţinerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie şi calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreţinere, dacă doza de VDRAn şi concentraţia iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;
d. aluminemie - semestrial.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu calcitriolum va fi efectuată de către medicii nefrologi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:
1. tip 1;
2. tip 2 (formă acută neuronopată);
3. tip 3 (formă cronică neuronopată).

Pacienţii cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calităţii vieţii, abilităţile sociale şi fizice putând fi grav afectate. La pacienţii cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menţionat se adaugă semne şi simptome care indică suferinţa neurologică cu debut la sugar şi evoluţie infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:
- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

Tratamentul specific bolii Gaucher este tratamentul de substituţie enzimatică (TSE) şi cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituţie enzimatică.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituţie enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienţii cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienţii sub 18 ani - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:
1. Retard de creştere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher)
b. Trombocite < 60.000/mmc sau
c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie
4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroză avasculară; c) scăderea densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
5. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)
6. Prezenţa formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existenţa în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulţi - prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:
1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
a. Hb < 9 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)
b. Trombocite < 60.000/mmc sau
c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie
3. Boală osoasă activă definită prin:
a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase;
b) modificări specifice la RMN osos: infiltrare medulară, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculară;
c) scăderea densităţii minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
4. Agravare progresivă cel puţin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferinţe nu ating valorile menţionate mai sus)

III. Pacienţii cu boala Gaucher tip 1 care au urmat anterior tratament cu Velaglucerase Alfa, la care nu s-a înregistrat un răspuns adecvat după 6 luni de tratament cu doza de 60 UI/kilocorp la fiecare 2 săptămâni, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul cu Imiglucerasum se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30 - 60 U/kgcorp, în funcţie de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher şi 60 - 80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituţie enzimatică este necesar toată viaţa.

C. MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective*):
1. Anemia*):
- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:
• 11 g/dl (la femei şi copii);
• ≥ 12 g/dl (la bărbaţi)
2. Trombocitopenia*):
- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
• de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
• la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)
3. Hepatomegalia*)
- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N^1)
- reducerea volumului hepatic cu:
• 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
• 30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*)
- obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N^2)

- reducerea volumului splenic cu:
  • 30 - 50% (după primul an de TSE)
  • 50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)
5. Dureri osoase*)
- absente după 1 - 2 ani de tratament
6. Crize osoase*)
- absente
7. Ameliorare netă a calităţii vieţii
8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de creştere
- pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 1:
- la stabilirea diagnosticului ..... tabel I
- în cursul monitorizării ..... tabel II

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu boala Gaucher tip 3 tabel III

_____
*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014
[1]) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100
[2]) multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/excepţionale): prurit şi/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienţi), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (excepţional); în acest caz, se indică evaluarea pacientului în vederea trecerii la terapia specifică de reducere a substratului (TRS).

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I

Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**)	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieţii
- Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici*) Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc.[1])) ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă - Analiza mutaţiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă şi indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina - Evaluări imunologice: Imunoglobuline cantitativ - Teste opţionale: capacitate totală de legare a Fe Vit B12	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	1. IRM***) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrală (LL) - pumn şi mână pentru vârsta osoasă (pentru pacienţi cu vârsta de sau sub 14 ani) 3. DEXA (de coloana lombară şi de col femural bilateral)	1. ECG 2. Rgr. toracic 3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani.	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcţional şi stare de bine) Somatometrie - talia (cm)/STS - greutatea (kg)/IMC

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii
*) unul dintre cele trei teste
**) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100
***) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

	Pacienţi fără terapie de substituţie enzimatică		Pacienţi cu terapie de substituţie enzimatică	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 - 24 luni
Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc.[1]) ACE Fosfataza acidă tartrat rezistentă	X			X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*)				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM**) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral)		X		X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloană vertebrală (LL) - pumn şi mână (pentru pacienţi cu vârsta egală sau sub 18 ani)	X	X X		X X X
3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural)		X		X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***)	X		X	
Calitatea vieţii	X	X		
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)	X			X
Somatometrie	X		X	

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii
*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de valoarea normală corespunzătoare

pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

**) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

***) A se vedea în tabelul I

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienţilor cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

	Toţi pacienţii	Pacienţi FĂRĂ terapie enzimatică		Pacienţi CU terapie enzimatică	
	La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
Antecedente personale neurologice					
Semne şi simptome neurologice:					
Examenul Nervilor Cranieni					
Mişcări oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lentă a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentaţie					
Tulb. de masticaţie	X	X		X	
Tulb. de deglutiţie	X	X		X	
Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
Evaluare motorie					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fină					
Prehensiune Index-Mediu (vârsta sub 2 ani)	X	X		X	
Atingeri rapide fine	X	X		X	
Motricitate					
Slăbiciune musculară	X	X		X	
Spasticitate	X	X		X	
Tremor în repaos şi la întindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					
Tip, Frecvenţă, Medicaţie	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiogramă	X		X		X
Potenţiale auditive evocate	X		X		X

Prescriptori: iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică şi pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7, cod (A010N): DCI COMPLEX DE HIDROXID FER (III) SUCROZĂ

Indicaţii

Tratamentul deficitului absolut (feritină serică < 100 ng/mL) sau funcţional de fier (feritină serică > 100 ng/mL şi saturarea transferinei < 20%) din anemia (hemoglobină sub 11 g/dL) la pacienţi cu boală cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), trataţi sau nu cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei (ASE), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei.

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 şi 5 nedializaţi, dializaţi peritoneal sau transplantaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcţional sau relativ de fier (feritinemie mai mică de 200 ng/mL), se iniţiază administrarea intravenoasă, cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză, în doză de 100 mg/2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg în total).

2. Bolnavi cu BCR stadiul 5 hemodializaţi, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza iniţială este de 100 - 200 mg de complex de hidroxid de fier (III) sucroză pe săptămână, timp de 5 - 10 săptămâni (1000 mg în total) administrat lent pe cale intravenoasă în ultimele 2 ore ale şedinţei HD.

b. Doza de întreţinere este în funcţie de valorile hemoglobinei şi ale feritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

- Dacă hemoglobina creşte ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier persistă, se continuă cu doza de 100 mg/săptămână;
- Dacă hemoglobina creşte ≥ 11 g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;
- Dacă hemoglobina se menţine sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispare, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni şi se începe administrarea de agenţi stimulatori ai eritropoiezei.
- Dacă feritina serică creşte peste 500 micrograme/L şi indice de saturare a transferinei peste 50%, tratamentul intravenos cu fier trebuie întrerupt pentru un interval de până la 3 luni, atât timp cât nu există semne ale deficitului funcţional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârşitul acestui interval, trebuie reevaluaţi parametrii metabolismului fierului.
- Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L şi indicele de saturare a transferinei sub 50%, administrarea intravenoasă a fierului poate fi reluată, dar cu doze reduse la 1/4 - 1/2 din doza iniţială.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi apoi lunar, pe toată durata tratamentului.

2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate lunar până la stabilirea dozei de întreţinere şi apoi la trei luni, pe toată durata tratamentului cu complex de hidroxid de fier (III) sucroză.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru complex de hidroxid de fier (III) sucroză, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacităţi corneene (cornea verticillata), cristalininene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

- **subiecţi de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.
- **subiecţi de sex feminin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituţie enzimatică pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry.

3. Indicaţiile terapiei de substituţie enzimatică în boala Fabry (anexa 1):

- **bărbaţi (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;
- **băieţi:** în prezenţa de manifestări semnificative*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;
- **subiecţi de sex feminin (toate vârstele): monitorizare;** se instituie terapia în prezenţa de manifestări semnificative*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

_____

***) manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convenţional, proteinurie persistentă peste 300 mg/24 ore, filtrare glomerulară scăzută sub 80 ml/min/1,73 mp, afectare cardiacă semnificativă clinic, accident vascular cerebral sau atacuri ischemice tranzitorii în antecedente, sau modificări ischemice cerebrale la RMN.

4. Obiectivele terapiei de substituţie enzimatică: ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry (anexa 1, anexa 2).

II. Stabilirea schemei de tratament prin substituţie enzimatică la pacienţii cu BOALĂ FABRY

Tratamentul se face cu medicamentul **agalsidasum beta** care se administrează în perfuzie intravenoasă lentă la fiecare 2 săptămâni (2 administrări pe lună), în doză de 1 mg/Kg corp; rata de administrare la primele perfuzii nu trebuie să depăşească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituţie enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutaţi pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinţă medicului sau pacientului pentru terapie orala.

III. Criterii de excludere din tratamentul de substituţie enzimatică (anexa 1, anexa 2)

1. Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacţii adverse severe la medicament

IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUŢIE ENZIMATICĂ

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice	iniţial
	Activitatea enzimatică	iniţial
	Genotip	iniţial
	Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime)	iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Pedigree-ul clinic	iniţial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore său raport proteinurie/creatininurie din probă random	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	ECG, echocardiografie	Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Respiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Toleranţa la căldură/frig	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Durere cronică/acută (da/nu), tratament	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Depresie (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Audiograma	Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	iniţial, anual
	Profil trombofilie (proteină C, proteina S,	iniţial, dacă este accesibil

	antitrombina III, etc.)	
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieţii	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.

V. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu BOALĂ FABRY ce nu beneficiază de tratament de substituţie enzimatică se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant şi profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficienţă cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocanţi ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncţiei endoteliale şi a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase şi acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanţelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi > 30 ani şi femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracţionate; metoclopramid

VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, pediatrie, neurologie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
Pacient
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
Medic curant
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....
1. Solicitare:
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de agalzidază beta recomandată .....
2. Date clinice
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)
Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)
3. Evaluarea renală
Data .....
Creatinina serică .....
Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....
Dializă Da Nu
Transplant renal Da Nu
4. Evaluarea cardiovasculară
Data .....
Tensiunea arterială .....
Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu
Aritmii Da Nu
Angor Da Nu

Infarct miocardic	Da	Nu
Insuficienţă cardiacă congestivă	Da	Nu
Electrocardiogramă	Da	Nu
Ecocardiografie	Da	Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative	Da	Nu

5. Evaluarea neurologică

Data .....

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....

Toleranţa la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu

6. Evaluare ORL

Data .....

Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data .....

Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu

8. Evaluare dermatologică

Data .....

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

9. Evaluare respiratorie

Data .....

Tuse	Da	Nu
Sindrom de obstrucţie bronşică	Da	Nu
Spirometrie	Da	Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data .....

Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. biomicroscopic	Da	Nu

11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază beta (până la data actualei evaluări) .....

13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .....

.....

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv

.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidază beta

Doza recomandată: 1 mg/kg corp, la fiecare 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA BETA a 35 mg ..... pentru perioada recomandată.

16. Alte observaţii referitoare la tratament

.....

Semnătura şi parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul ....., CNP ....., domiciliat în ....., telefon ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu agalzidază beta tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu agalzidază beta.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu agalzidază beta, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data .....

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9, cod (A015E): DCI INSULINUM LISPRO

I. Definiţie

Insulina lispro este un analog de insulină cu durată scurtă de acţiune. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli) sau 200 unităţi insulină lispro (echivalent) la 6,9 mg).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro

Adulţi, copii cu vârstă peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească acelaşi loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro îşi exercită efectul rapid şi are o durată mai mică de acţiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acţiunii permite ca o injecţie de insulină lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acţiunii în comparaţie cu insulina umană solubilă se menţine indiferent de locul injectării. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata de acţiune a Insulinei lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul

sanguin, temperatura şi activitatea fizică.

3. Insulina lispro poate să fie administrată şi intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- şi postoperatorii.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Hipoglicemia.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10, cod (A016E): DCI INSULINUM ASPART

I. Definiţie

Insulina aspart este un analog de insulină cu acţiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obţinută prin tehnologie ADN recombinant pe Saccharomyces cerevisiae) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră. Se prezintă sub două variante, insulina aspart şi insulina aspart cu acţiune rapidă-insulină aspart cu adăugarea de nicotinamidă (vitamina B3).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an şi peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină. Insulina aspart poate fi utilizată şi în timpul sarcinii. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu insulina aspart. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil.

III. Doze şi mod de administrare:

Doza de insulina aspart este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acţiune intermediară sau prelungită injectate cel puţin o dată pe zi. În mod obişnuit, necesarul individual de insulină pentru adulţi şi copii este de 0,5 - 1,0 U/kg şi zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de insulina aspart, iar restul de o insulină cu acţiune intermediară sau prelungită. Insulina aspart are un debut mai rapid şi o durată mai scurtă a acţiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulina aspart trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulina aspart poate fi administrat imediat după masă.

Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acţiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare.

Efectul maxim se manifestă între 1 şi 3 ore de la administrare. Durata acţiunii este de 3 - 5 ore. Insulina aspart cu acţiune rapidă are un debut al acţiunii cu 5 minute mai devreme şi durata până la rata maximă de perfuzie a glucozei cu 11 minute mai scurt în comparaţie cu insulina aspart.

Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Ca şi în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbţie mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuşi, indiferent de locul injectării, debutul acţiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.

PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

De asemenea, dacă este necesar, insulina aspart poate fi administrat intravenos de către personal medical de specialitate.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină aspart.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienţii care utilizează insulina aspart poate fi necesară creşterea frecvenţei administrărilor sau o modificare a dozelor faţă de insulinele folosite obişnuit.

Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Insulina aspart şi aspart cu acţiune rapidă poate fi utilizată la adolescenţi şi copii de la vârsta de 1 an. Nu există experienţă clinică privind utilizarea insulinei aspart cu acţiune rapidă la copii cu vârsta sub 2 ani.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează insulina aspart sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11, cod (A017E): DCI INSULINUM LISPRO

I. Definiţie

Insulina lispro este un analog de insulină cu profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Insulina lispro este constituit din suspensie de protamină a insulinei lispro. Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli)

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro

Insulina lispro este indicat în tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Doza de Insulina lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro se poate administra în asociere cu insulina lispro cu durată scurtă de acţiune. Insulina lispro trebuie administrat numai prin injectare subcutanată. Insulina lispro nu trebuie administrat intravenos.

3. Administrarea subcutanată trebuie făcută la nivelul braţelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât acelaşi loc să nu fie folosit mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună.

4. Insulina lispro are un profil al activităţii care este foarte asemănător cu acela al unei insuline bazale (NPH) pe o perioadă de aproximativ 15 ore. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulina lispro este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12, cod (A018E): DCI INSULINUM ASPART

I. Definiţie

Insulina aspart forma premixată 30 este un analog premixat de insulină ce conţine insulină aspart solubilă şi protamină, insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conţine insulină aspart solubilă/insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unităţi.

Insulina aspart este produsă în Saccharomyces cerevisiae, prin tehnologie ADN recombinat

II. Criterii de includere

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixată 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unităţi, în general este recomandat să se împartă doza în două părţi şi să se efectueze două administrări.

2. La pacienţii cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obişnuit între 0,5 şi 1,0 Unităţi/kg şi zi şi poate fi asigurat total sau parţial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabileşte individual, în concordanţă cu nevoile pacientului.

3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acţiunii mai rapid decât insulina umană bifazică şi trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixată 30 se poate administra la scurt timp după masă.

4. Insulina aspart forma premixată 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie în cadrul aceleiaşi regiuni. Ca şi în cazul celorlalte insuline, durata acţiunii variază în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.

5. Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

6. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi utilizată la copii şi adolescenţi începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulină aspart formă premixată 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, condiţii potenţial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, Insulina aspart forma premixată 30 poate avea un efect mai pronunţat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare.

În funcţie de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină şi/sau a aportului alimentar.

Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcţie de orarul meselor. De aceea, la pacienţii cu afecţiuni concomitente sau trataţi cu alte medicamente care pot întârzia absorbţia alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acţiunii.

Modificări ale concentraţiei, mărcii (producătorul), tipului, speciei şi/sau metodei de fabricaţie) pot face necesară modificarea dozei. La pacienţii trataţi cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară

modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Experienţa clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricţii privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuşi, poate fi necesară ajustarea dozei de Insulină aspart forma premixată 30.

Asocierea Insulină aspart forma premixată 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome de insuficienţă cardiacă, surplus ponderal şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina aspart forma premixată 30 sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină şi de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenţie specială.

Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 13, cod (A019E): DCI INSULINUM GLULIZINA

Insulina glulizina este un analog de insulină umană cu acţiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de Escherichia coli. Fiecare ml conţine insulină glulizină 100 Unităţi (echivalent cu 3,49 mg)

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina

Adulţii şi copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze şi mod de administrare

1. Regimul de doze de Insulină glulizin trebuie ajustat individual.

2. Insulina glulizin trebuie utilizată în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acţiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală şi poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.

3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puţin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.

4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau muşchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiaşi regiuni (abdomen, coapsă sau muşchi deltoid), locurile injectării şi ale perfuzării trebuie alternate de la o injecţie la alta. Viteza absorbţiei şi, consecutiv, debutul şi durata acţiunii, pot fi influenţate de locul injectării, exerciţiul fizic şi alţi factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbţie puţin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

Insulina glulizin poate fi administrată intravenos. Administrarea pe această cale trebuie efectuată de către personalul medical

III. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât şi hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar şi consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizin.

IV. Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Hipoglicemie

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

• Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale. O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

• Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

• Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

VI. Reacţii adverse

• Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina glulizin sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

• Reacţiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14, cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, şi la care valoarea HbA1c este >/= 7%, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă au fost aplicate şi respectate de cel puţin 3 luni.

Insulinorezistenţă importantă este sugerată de:

• indice de masă corporală, în continuare IMC >/= 30 kg/mp

• circumferinţa abdominală, în continuare CA > 94 cm la bărbaţi şi > 80 cm la femei

• alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doză maximă tolerată (valoarea HbA1c >/= 7%)

- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţă la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puţin 3 luni. (valoarea HbA1c >/= 7%).

3. În terapie orală triplă

- la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c >/= 7%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinaţie cu insulină, la pacienţii cu DZ tip 2 şi insulinorezistenţă importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat şi la care HbA1c este >/= 7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viaţă şi a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.

II. Doze

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi şi, în caz de neatingere a ţintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate creşte

la 45 mg/zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după iniţierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienţii raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandiale (acolo unde este posibil, şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

4. După atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

IV. Contraindicaţii

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă cardiacă sau istoric de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
- insuficienţă hepatică
- cetoacidoză diabetică
- neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- hematurie macroscopică neinvestigată
- boala cardiacă ischemică.

V. Precauţii

- Retenţia hidrică şi insuficienţă cardiacă.
- Monitorizarea funcţiei hepatice.
- Tulburări oculare.
- Creşterea greutăţii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.
- Anemia.
- Hipoglicemia.
- Tulburări osoase.
- Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienţii dializaţi.
- Comprimatele de pioglitazonă conţin lactoză şi de aceea nu trebuie administrate la pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15 cod (A021E): DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)

I. Indicaţie

Tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienţi adulţi cu diabet zaharat cu tulburări senzitive din polineuropatia diabetică.

III. Doze şi mod de administrare

La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul şi durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid. (Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.

IV. Contraindicaţii

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

V. Atenţionări şi precauţii speciale

La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic.

În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

VI. Reacţii adverse

Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate.

Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice, medici cu competenţă/atestat în diabet, medici din specialitatea neurologie, cardiologie, medicină internă, medicină de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16, cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- sub formă de monoterapie la pacienţi controlaţi inadecvat doar prin dietă şi exerciţiu fizic şi pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta şi exerciţiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat şi când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicaţiilor sau intoleranţei;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu o

sulfoniluree şi metformin, când dieta şi exerciţiul fizic plus terapia dublă cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonişti PPARγ când dieta şi exerciţiul fizic plus agoniştii PPARγ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;
- la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta şi exerciţiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

II. Doze şi mod de administrare

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menţine doza de metformin sau de agonist PPARγ, iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizaţi la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie şi în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvenţa apariţiei hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienţii la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată ([ClCr] > 30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienţii cu insuficienţă renală severă ([ClCr] < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi, tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

4. Pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuiesc informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susţinere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul şi alte medicamente potenţial suspecte, trebuiesc întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

6. Copii şi adolescenţi: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandaţi la copii şi adolescenţii cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului.

7. Sarcina şi alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP-4 la femeile gravide şi în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecţii la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17, cod (A023E): DCI INSULINUM DETEMIR

I. Definiţie

Insulina detemir este un analog de insulină cu acţiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluţie conţine insulină detemir 100 unităţi (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe Saccharomyces cerevisiae prin tehnologie ADN recombinant.

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină detemir

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

III. Doze şi mod de administrare:

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinaţie cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale şi/sau agonişti de receptor GLP-1. În situaţiile în care insulina detemir este administrată în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agonişti de receptor GLP-1, se recomandă să fie administrată o dată pe zi.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrată o dată sau de două ori pe zi, în concordanţă cu necesităţile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienţii care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare. Insulina detemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrată intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizată în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braţ, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acţiune variază în funcţie de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură şi nivelul activităţii fizice

4. Înlocuirea altor insuline cu acţiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei şi a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii şi în timpul primelor săptămâni după aceasta.

5. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza şi/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acţiune scurtă/rapidă asociate).

6. Insulina detemir poate fi administrată la pacienţii vârstnici, cu vârsta > 65 de ani.

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici şi la pacienţii cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi dozele de insulină detemir ajustate în funcţie de necesităţile individuale

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienţi

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Insulina detemir nu trebuie administrată intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă insulina detemir este amestecată cu alte preparate insulinice, profilul de acţiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acţiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acţiune cu un efect maxim mai scăzut şi mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acţiune rapidă şi a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina şi alăptarea. Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potenţial beneficiu comparativ cu posibilitatea creşterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranţă colectate după punerea pe piaţă a produsului nu au arătat reacţii adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii şi nici malformaţii sau toxicitate fetală/neonatală.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă insulina detemir se excretă în laptele uman. Nu sunt anticipate efecte metabolice ale insulinei detemir pentru nou-născuţi/copii alăptaţi deoarece insulina detemir este o peptidă care se transformă în aminoacizi în tractul gastrointestinal uman. Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozei de insulină şi a dietei.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulină detemir sunt în principal dependente de doză şi datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacţie adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacţiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Insulină detemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacţii includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacţie şi prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacţii la locul de injectare sunt minore şi tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18, cod (A024E): DCI INSULINUM GLARGINE

I. Definiţie

Insulina glargin este un analog de insulină umană cu durată lungă de acţiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de Escherichia coli.

Insulina glargin se poate prezenta sub forma insulina glargin 100 unităţi/ml (echivalent cu 3,64 mg) inovativ sau biosimilar şi insulina glargin 300 unităţi/ml (echivalent cu 10,91 mg).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin 100 unităţi/ml este indicată pentru adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Insulina glargin 300 unităţi/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 6 ani.

III. Doze şi mod de administrare

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeaşi oră în fiecare zi. Dozele şi momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La pacienţii cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată şi în asociere cu antidiabetice orale.

2. Stabilirea dozei de insulină şi a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcţie de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite şi a prezenţei concomitente şi a altor măsuri terapeutice.

3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.

4. Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecţie la alta.

5. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acţiune a Insulinei glargin este dependentă de injectarea sa în ţesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulină glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

La pacienţii cu insuficienţă hepatică sau la pacienţii cu insuficienţă renală moderată/severă.

Sarcina şi alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa în cursul sarcinii şi alăptării.

Utilizarea insulinei glargin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacţie adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină.Momentul apariţiei hipoglicemiei depinde de profilul de acţiune al insulinelor utilizate şi, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic.

Reacţii la locul injectării. Aceste reacţii includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamaţie. Cele mai multe reacţii minore la insuline la nivelul locului de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19, cod (A025E): DCI COMBINAŢII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)

Substanţa activă: fiecare comprimat conţine pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) şi clorhidrat de metformină 850 mg.

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinaţia este indicată pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obţine un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

II. Doze şi mod de administrare

1. Doza obişnuită de Combinaţie este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obţine cu un comprimat de Combinaţie 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinaţia trebuie luată în considerare creşterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combinaţie.

2. Administrarea de Combinaţie în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

III. Contraindicaţii

Combinaţia este contraindicată la pacienţii cu:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă cardiacă sau antecedente de insuficienţă cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficienţă cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, şoc
- Insuficienţă hepatică

- Intoxicaţie acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficienţă sau disfuncţie renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Afecţiuni acute cu potenţial de deteriorare a funcţiei renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecţie severă
- Şoc
- Administrare intravasculară de substanţe de contrast cu iod
- Alăptare

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică
2. Funcţia renală
3. Intervenţia chirurgicală
4. Administrarea unei substanţe de contrast care conţine iod
5. Retenţia de lichide şi insuficienţă cardiacă
6. Monitorizarea funcţiei hepatice
7. Creşterea în greutate
8. Hipoglicemia
9. Tulburările oculare
10. Ovarele polichistice
11. Altele
12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.
13. Combinaţia nu trebuie utilizată în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepţie. Nu se cunoaşte dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinaţia nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

VI. Reacţii adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinaţia comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalenţa Combinaţiei, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă şi metformină. Reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii: tulburări hematologice şi limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice şi de nutriţie (creştere în greutate) tulburări musculo-scheletale şi ale ţesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale şi ale căilor urinare (hematurie)

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20, cod (A029E): DCI INSULINUM LISPRO

I. Definiţie

Insulina lispro forma premixată 25 este un analog premixat de insulină constituit din soluţie de insulină lispro 25% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Insulina lispro forma premixată 50 este un analog premixat de insulină constituit din soluţie de insulină lispro 50% şi suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conţine 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro formele premixate

Insulina lispro formele premixate 25 şi 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienţilor cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menţinerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

III. Doze şi mod de administrare

1. Doza de Insulină lispro este individualizată şi stabilită de către medic în concordanţă cu necesităţile pacientului.

2. Insulina lispro forma premixată 25 şi forma premixată 50 trebuie administrate numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată se observă debutul rapid şi atingerea precoce a activităţii maxime. Aceasta permite ca Insulina lispro forma premixată 25 şi forma premixată 50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Ca şi în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acţiunii Insulinei lispro formă premixată 25 sau 50, este în funcţie de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură şi activitatea fizică.

IV. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după iniţierea terapiei cu insulina lispro forma premixată 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic şi cu creşterea consecutivă a sensibilităţii la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutăţii corporale, ale stilului de viaţă al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situaţii care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficienţa renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienţilor. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei şi ajustarea dozelor de insulină lispro formă premixată.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Hipoglicemia

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie şi cetoacidoză diabetică, stări patologice potenţial letale.

O consecinţă farmacodinamică a acţiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro mixată (25/50) la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se aşteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obişnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienţii trebuie supravegheaţi pentru identificarea de semne şi simptome ale insuficienţei cardiace, creştere în greutate şi edeme.

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse observate la pacienţii care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză şi sunt datorate efectului farmacologic al insulinei, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacţie adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puţin frecventă.

VIII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

IX. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă în diabet, medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA

I. Definiţie

Boala Pompe (glicogenoza tip II) este o boală monogenică (cu transmitere autozomal recesivă) a metabolismului glicogenului, datorată deficitului unei hidrolaze acide lizozomale, α-glucozidaza, care determină acumulare consecutivă de glicogen în toate ţesuturile indivizilor afectaţi. A fost descrisă în urmă cu 50 ani.

Frecvenţa este diferit raportată în diferite zone geografice, estimarea medie fiind de 1/40.000.

II. Forme clinice

Boala se manifestă printr-un spectru clinic, care are în comun miopatia, de severitate variabilă, dar diferă prin vârsta de debut, implicarea altor organe şi severitatea evoluţiei.

Cea mai severă este forma clasică (generalizată, infantilă), cu debut precoce la vârsta de sugar, caracterizată prin: cardiomegalie, hepatomegalie, hipotonie, cu evoluţie infaustă înaintea vârstei de 2 ani, prin insuficienţă cardio-respiratorie.

Boala Pompe poate debuta şi după vârsta de sugar ("late-onset"), în copilărie, adolescenţă (forma juvenilă) sau chiar la vârsta de adult (din a doua până în a şasea decadă de vârstă) - forma adultă, în care este afectată, în mod esenţial, musculatura scheletică, de obicei fără suferinţă cardiacă. Evoluţia este, în general, lent progresivă (mai rapidă la cei cu debut la vârstă mai mică), conducând la invaliditate şi - prin afectare musculară proximală - la insuficienţă respiratorie.

Acumularea de glicogen este masivă la nivelul cordului, musculaturii scheletice şi în ficat în forma generalizată şi este mai redusă şi limitată de obicei la musculatura scheletică în forma cu debut tardiv.

Criteriile diagnostice sunt nespecifice şi specifice.

• **Criteriile nespecifice:**

- clinic:

o pentru forma infantilă: hipotonie musculară extremă, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 96%; 95%; 82% şi respectiv 62% dintre pacienţi), cu debut la sugar sau cel târziu până la 2 ani;

o pentru forma juvenilă: hipotonie musculară, cardiomegalie, hepatomegalie şi macroglosie (raportate la: 100%; 6%; 29% şi respectiv 8% dintre pacienţi, cu debut între 1 - 15 ani;

o pentru forma adultă: miopatia, hepatomegalia şi macroglosia (raportate la: 100%; 4% şi respectiv 4% dintre pacienţi), cu debut după vârsta de 15 ani.

- EMG: traseu de tip miogen;
- Ecocardiografie; EKG;
- ecografie hepatică (volum hepatic);
- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibil);
- enzime serice: PCK, TGP, TGO cu valori crescute;
- biopsia musculară: conţinut crescut de glicogen.

• **Criterii specifice**

- enzimatic: dozarea α-glucozidazei în leucocite (sau: fibroblaşti, ţesut muscular). Valoarea acesteia la pacienţii cu formă infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;
- molecular: analiza ADN pentru decelarea mutaţiilor la nivelul genei α-glucozidazei (localizată pe 17 q; 20 exoni). Criteriul molecular nu este obligatoriu pentru diagnostic.

III. Tratamentul specific al bolii Pompe, recent disponibil, este un tratament de substituţie enzimatică cu aglucosidasum alfa (preparat comercial Myozyme).

Posologia recomandată este de 20 mg/kg/doză, în perfuzie i.v., la 2 săptămâni interval.

IV. Criteriul de includere în tratament:

- pacienţi simptomatici cu diagnostic confirmat specific (enzimatic); acesta nefiind posibil deocamdată în ţara noastră, se stabileşte prin colaborarea cu laboratoare de profil din străinătate.

V. Monitorizarea tratamentului

- examen fizic;
- enzime musculare;
- ecocardiografie, EKG, ecografie hepatică;
- probe funcţionale respiratorii (la vârsta la care este posibilă efectuarea acestora);
- chestionare de autoevaluare a calităţii vieţii (la vârsta la care este posibil sau prin informaţii furnizate de părinţi).

VI. Criterii de excludere din tratament

- efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale (foarte rare de altfel) sau angioedem (excepţional semnalat);
- lipsa de complianţă la tratament.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea: Pediatrie, Genetică Medicală, Medicină Internă, Neurologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22 cod (A04AA55): DCI COMBINAŢII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)

I. Indicaţie terapeutică:

- prevenirea senzaţiei de greaţă şi a vărsăturilor acute şi tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conţine cisplatină

II. Stadializarea afecţiunii: EMESIS-UL

- Anticipator (înainte de instituirea chimioterapiei)
- Acut (apărut în primele 24 h postchimioterapie)
- Cu debut tardiv (apărut între 24 h şi 120 h postchimioterapie

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- vârsta: peste 18 ani
- tratamentul poate fi administrat oricărui pacient care se află în regim terapeutic cu antineoplazice/chimioterapice înalt emetogene

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doza: Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg/0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- parametrii clinici:

• răspuns complet (fără emeză şi fără medicaţie de urgenţă)
• control complet (răspuns complet şi nu mai mult de greaţă uşoară)
• fără greaţă (conform Scala Likert)

- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron/netupitant nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale şi EKG
- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe - nu este cazul
- Comorbidităţi - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţie antiemetică la pacienţii care prezintă emeză refractară la tratament şi necesită medicaţie de urgenţă

VII. Reluare tratament (condiţii) - NA

VIII. Prescriptori: Medici din specialităţile oncologie medicală şi oncologie hematologică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC

I. Indicaţii

Tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii de la vârsta de 1 an.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienţi,cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină.

III. Doze şi mod de administrare

Doze: Degludec este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferinţă în acelaşi moment al zilei. Potenţa analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unităţi (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internaţională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.

La pacienţii cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agonişti de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.

La pacienţii cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienţilor. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiţii de repaus alimentar.

Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienţii depun efort fizic crescut, îşi schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

• Pentru Degludec 100 unităţi/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 şi 80 unităţi per injecţie, în trepte de 1 unitate.

Flexibilitatea în alegerea momentului de administrare a dozei.

Pentru situaţiile în care administrarea în acelaşi moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecţii. Pacienţii care omit o doză sunt sfătuiţi să şi-o administreze atunci când constată acest lucru şi apoi să revină la orarul obişnuit al dozei zilnice.

Iniţierea tratamentului.

• La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru iniţierea tratamentului este de 10 unităţi urmată de ajustări individuale ale dozei.

• La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială şi necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

• Conversia de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii şi în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acţiune rapidă sau cu durată scurtă de acţiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

a. Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2. Pentru pacienţii cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Degludec se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.

Se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări individuale de doză la:

- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba
- schimbarea insulinei glargin (300 unităţi/ml) cu Tresiba

b. Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.

Pentru pacienţii cu diabet tip 1, se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcţie de răspunsul glicemic.

Combinaţii terapeutice

Utilizarea Degludec în asociere cu agonişti de receptor GLP-1 la pacienţi cu diabet zaharat tip 2.

În cazul asocierii agoniştilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micşora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

Grupuri speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) Degludec poate fi utilizat la pacienţii vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale Insuficienţă renală şi hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale.

Mod de administrare

Degludec se administrează subcutanat, prin injecţie în coapsă, braţ sau perete abdominal. Locurile de injectare trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unităţi/ml eliberează 1 - 80 unităţi în trepte de câte o unitate.

• Degludec **nu trebuie administrat intravenos**, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.

• Degludec **nu trebuie administrat intramuscular**, deoarece se poate modifica absorbţia.

• Degludec **nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei.**

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Glicerol, metacrezol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile).

VI. Precauţii, atenţionări

Precauţii speciale pentru utilizare.

a. Hipoglicemie. Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie. Hipoglicemia poată să apară dacă doza de insulină este prea mare faţă de necesarul de insulină. Pacienţii la care controlul glicemiei este net îmbunătăţit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obişnuite de avertizare ale hipoglicemiei şi trebuie sfătuiţi cu privire la acest lucru. La pacienţii cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obişnuite de avertizare pot să dispară.

b. Creşterea/Scăderea necesarului de insulină.

Afecţiunile concomitente, în special infecţiile şi afecţiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.

Afecţiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

c. Hiperglicemie. În situaţii de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acţiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienţii care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie şi, potenţial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecţiunile concomitente, în special infecţiile, pot cauza hiperglicemie şi, prin urmare, la un necesar crescut de insulină. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greaţă, vărsături, somnolenţă, tegumente uscate şi eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului şi respiraţie cu miros de acetonă. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potenţial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală şi poate duce la necesitatea schimbării dozei.

d. Asocierea dintre pioglitazonă şi medicamente pe bază de insulină. Au fost raportate cazuri de insuficienţă cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienţi cu factori de risc pentru insuficienţa cardiacă. Acest fapt trebuie reţinut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de insuficienţă cardiacă, surplus ponderal şi edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficienţă cardiacă.

e. Tulburări oculare. Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătăţirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătăţirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

f. Evitarea erorilor de medicaţie. Pacienţii trebuie să verifice vizual numărul de unităţi selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienţilor de a citi contorul stiloului injector este o condiţie pentru ca pacienţii să îşi poată autoadministra insulina. Pacienţii nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educaţi să ceară întotdeauna ajutor sau asistenţă de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în

utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

g. Anticorpi anti-insulină. Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezenţa acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendinţa la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune.

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacţionează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

- Medicamente antidiabetice orale, agoniştii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilaţi, steroizi anabolizanţi şi sulfonamide.

Următoarele medicamente pot creşte necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creştere şi danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei. Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină. Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea.

a. Sarcina. Utilizarea Tresiba la gravide cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu. O cantitate moderată de date din studii clinice şi de după punerea pe piaţă a medicamentului cu privire la femeile gravide (mai mult de 400 de sarcini finalizate), nu indică nicio toxicitate malformativă sau feto/neonatală. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferenţe între insulina degludec şi insulina umană în ceea ce priveşte efectul embriotoxic şi teratogen. Tratamentul cu Tresiba poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, doar dacă este necesar din punct de vedere clinic. În general, controlul intensificat al glicemiei şi monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii şi în perioada de concepţie. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină şi creşte în trimestrele al doilea şi al treilea. După naştere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemiei şi ajustarea dozei de insulină în funcţie de persoană.

b. Alăptarea. Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaşte dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariţia de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.

c. Fertilitatea. Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcţiei de reproducere la animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra fertilităţii.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Acest medicament nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de concentrare şi capacitatea de reacţie a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situaţiile în care aceste capacităţi sunt de importanţă deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Pacienţii trebuie sfătuiţi să ia măsuri de precauţie pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanţe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

Reacţii adverse

Hipoglicemia este reacţia adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1). Reacţiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare faţă de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conştienţei şi/sau convulsii şi poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcţiei cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpiraţii reci, tegumente palide şi reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzaţie de oboseală sau slăbiciune neobişnuită, confuzie, dificultăţi de concentrare, somnolenţă, senzaţie exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greaţă şi palpitaţii.

Tabel 1 - Reacţii adverse la utilizarea insulinei Degludec

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Tip	Frecvenţă
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, Urticarie	Rare
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie	Foarte frecvente
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Lipodistrofie	Mai puţin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Reacţii la nivelul locului de administrare Frecvente	Edem periferic Mai puţin frecvente

Tulburări ale sistemului imunitar. La preparatele de insulină pot să apară reacţii alergice. Reacţiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienţi pot pune viaţa în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii şi a buzelor, diaree, greaţă, fatigabilitate şi prurit) şi urticarie.

Lipodistrofie. Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injecţiei. Schimbarea continuă prin rotaţie a locurilor de injectare în cadrul aceleiaşi regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacţii.

Reacţii la nivelul locului de administrare. La pacienţii trataţi cu Degludec au apărut reacţii la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală şi tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacţii sunt uşoare şi tranzitorii şi dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Supradozaj

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuşi, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primeşte o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

• Episoadele hipoglicemice uşoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conţin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienţii cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conţin glucoză.

• Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conştienţei, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidraţi.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet sau medici desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24 cod (A10AE54): DCI COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)

I. Indicaţie:

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, ca adjuvant dietei şi exerciţiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2).

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Doze şi mod de administrare

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opţiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul)

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM (30 - 60). Diferenţierea între concentraţiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului)

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 şi 40 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 5 - 20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)

• COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unităţi/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 şi 60 unităţi insulină glargin, în combinaţie cu 10 - 20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

Pentru a evita erorile de medicaţie, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menţionate în prescripţie concentraţia corectă şi numărul corect de trepte de dozare.

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin şi depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

Doza iniţială

Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina şi inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Doza iniţială de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi, recomandarea de a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:

		Tratament anterior		
		Tratament antidiabetic oral (pacienţi netrataţi cu insulină) sau cu un agonist al receptorului GLP-1)	**Insulină glargin (100 unităţi/ml)**) ≥ 20 şi ≤ 30 unităţi**	**Insulină glargin (100 unităţi/ ml)**) ≥ 30 şi ≤ 60 unităţi**
Doza iniţială şi stiloul injector (pen-ul)	**Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)**	10 trepte de dozare (10 unităţi/5 µg)*)	20 trepte de dozare (20 unităţi/10 µg)*)	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)			30 trepte de dozare (30 unităţi/10 µg*)

*) unităţi insulină glargin (100 unităţi/ml)/µg lixisenatidă

**) Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

• Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unităţi/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza iniţială de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

• Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeaşi regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unităţi/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unităţi de insulină glargin şi 20 µg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dinaintea unei mese. Este preferabil ca injecţia să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeaşi masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabileşte în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiţii de repaus.

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei şi în săptămânile ulterioare.

Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

• Pentru doze > 40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

• Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

• Pentru doze totale zilnice > 60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Ajustarea dozei şi a orei de administrare a COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienţi numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Atenţionări speciale:

1. Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină.

Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

2. Insuficienţă renală

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu afecţiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată, care utilizează COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.

3. Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienţii cu insuficienţă hepatică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacităţii diminuate de gluconeogeneză şi scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

4. Copii şi adolescenţi COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, **clinic**: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; **paraclinic** prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Precauţii

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacţia adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătăţire a sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida şi/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creşterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.

2. Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

3. Afecţiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienţi.

4. Insuficienţă renală severă

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experienţă terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal

5. Medicamente administrate concomitent~.

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

6. Deshidratare:

Pacienţii trataţi cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

7. Formare de anticorpi

Administrarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin şi/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezenţa unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendinţa la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicaţie

Pacienţii trebuie instruiţi să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecţie, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentraţii de COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă şi înlocuirea din greşeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare şi un potenţial supradozaj, nici pacienţii şi nici profesioniştii din domeniul sănătăţii nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartuşul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienţi neinvestigate

COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide şi pioglitazonă.

Reacţii adverse

a. Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia şi reacţiile adverse gastrointestinale.

Reacţiile adverse gastro-intestinale (greaţă, vărsături şi diaree) au fost reacţiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacţiile adverse gastro-intestinale au fost predominant uşoare şi tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacţii alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienţi. În timpul utilizării după punerea pe piaţă a insulinei glargin şi a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacţii alergice generalizate, inclusiv reacţie anafilactică şi angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin şi/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidenţa formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% şi 26,2%. La aproximativ 93% din pacienţi, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucişată la insulina umană. Incidenţa formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranţei sau eficacităţii.

d. Reacţii la nivelul locului de injectare.~ Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv COMBINAŢII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării.

Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinaţii (insuline glargine + lixisenatidum)

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripţia medicală trebuie să menţioneze intervalul de doze şi concentraţia stiloului injector (pen-ului) preumplut combinaţii (insuline glargine + lixisenatidum), precum şi numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25, cod (A10BD07): DCI COMBINAŢII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinaţia (sitagliptina + metformin) este indicată la pacienţii adulţi, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă şi exerciţiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienţi controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au

fost deja trataţi cu asocierea dintre sitagliptin şi metformin.

- La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi o sulfoniluree - terapie triplă
- La pacienţii controlaţi inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin şi un agonist PPARy - terapie triplă
- La pacienţii la care doza stabilă de insulină şi metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

II. Doze şi mod de administrare

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinaţia (sitagliptină+metformin) trebuie individualizată în funcţie de regimul actual al pacientului, eficacitate şi tolerabilitate, fără a se depăşi doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

III. Monitorizarea tratamentului:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

IV. Contraindicaţii

Combinaţia (sitagliptina + metformin) este contraindicat la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă, condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Generale. Combinaţia (sitagliptină+metformin) nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Pancreatită. După punerea pe piaţă au fost raportate spontan reacţii adverse de pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

3. Insuficienţă renală. Metforminul şi sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanţial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcţiei renale, de aceea, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală, cel puţin de două până la patru ori pe an la pacienţii cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale şi la pacienţii vârstnici.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 26, cod (A10BD08): DCI COMBINAŢII (VILDAGLIPTIN + METFORMIN)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienţii adulţi (cu vârsta > 18 ani) care:

1. nu pot obţine un control glicemic suficient la doza maxima tolerată de metformina administrata oral în monoterapie sau care sunt trataţi deja cu o asociere de vildagliptin şi metformina sub o forma de comprimate separate

2. în combinaţie cu o sulfoniluree (şi anume terapie în combinaţie tripla) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice la pacienţii controlaţi necorespunzător cu metformina şi o sulfoniluree.

3. în terapie în combinaţie tripla cu insulina ca terapie adjuvantă la regimul alimentar şi exerciţiile fizice pentru a îmbunătăţi controlul glicemic la pacienţii la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformina administrata în monoterapie nu asigura un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

Adulţi cu funcţie renală normală (RFG > 90 ml/min)

Pentru tratamentul hiperglicemiei doza combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) trebuie individualizată luând în considerare schema de tratament a pacientului, eficacitatea şi tolerabilitatea, fără a depăşi doza zilnică maximă recomandată de 100 mg vildagliptin. Tratamentul poate fi iniţiat fie cu un comprimat de 50 mg/850 mg, fie 50 mg/1000 mg de două ori pe zi, un comprimat administrat dimineaţa şi celălalt seara.

- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:
  - Doza iniţială de combinaţie (Vildagliptin+Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină deja administrată.
- Pentru pacienţii care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate:
  - Administrarea combinaţiei (Vildagliptin + Metformin) trebuie iniţiată cu doza de vildagliptin şi metformină deja administrată.
- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre metformină şi o sulfoniluree:
  - Dozele de combinaţie (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doza zilnică totală) şi o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinaţia (Vildagliptin + Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.
- Pentru pacienţii controlaţi necorespunzător cu combinaţia dintre insulină şi doza maximă tolerată de metformină:
  - Doza de combinaţie (Vildagliptin + Metformin)trebuie să asigure 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) plus doza de metformină similară dozei deja administrate.

Grupurile speciale de pacienţi

Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienţii în vârstă au tendinţa de a avea funcţia renală diminuată, pacienţilor în vârstă care utilizează combinaţia (Vildagliptin + Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcţia renală.

Insuficienţă renală

RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului cu medicamente care conţin metformină şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni. Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărţită în 2 - 3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare iniţierea tratamentului cu metformină la pacienţii cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluaţi factorii care pot creşte riscul de acidoză lactică.

Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată din combinaţia (Vildagliptin + Metformin), în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

GFR ml/min	Metformină	Vildagliptină
60 - 89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg	Fără ajustarea dozei.
Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcţiei renale.		
45 - 59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Doza zilnică maximă este de 50 mg.
30 - 44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
< 30	Metformina este contraindicată	

Insuficienţă hepatică
Combinaţia (Vildagliptin + Metformin nu trebuie utilizată la pacienţi cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)

Copii şi adolescenţi
Combinaţia (Vildagliptin+Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii şi adolescenţi (< 18 ani). Siguranţa şi eficacitatea combinaţiei (Vildagliptin+Metformin) la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:
a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;
b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;
c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

IV. Contraindicaţii
- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Condiţii acute cu potenţial de alterare a funcţiei renale, cum sunt:
  - deshidratare,
  - infecţie severă,
  - şoc,
  - administrare intravasculară de substanţe de contrast iodate
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
  - insuficienţa cardiacă sau respiratorie,
  - infarctul miocardic recent,
  - şocul.
- Insuficienţă hepatică
- Intoxicaţie alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generalităţi
Combinaţia vildagliptină + metformina nu este un substitut al insulinei la pacienţii dependenţi de insulină şi nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1.

Acidoză lactică
Acidoza lactică, o complicaţie metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcţiei renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcţiei renale şi creşte riscul de acidoză lactică.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcţia renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele şi AINS) trebuie iniţiată cu prudenţă la pacienţii trataţi cu metformină. Alţi factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficienţa hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit şi orice afecţiuni asociate cu hipoxie, precum şi utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.
Pacienţii şi/sau aparţinătorii sau rudele acestora trebuie informaţi în privinţa riscului de acidoză lactică.

Administrarea de substanţe de contrast iodate
Administrarea intravasculară de substanţe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanţa de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină şi creşterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia şi nu trebuie reluată decât la cel puţin 48 ore după procedură, cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.

Funcţia renală
RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienţii cu RFG < 30 ml/min şi administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezenţa afecţiunilor care influenţează funcţia renală. Insuficienţă hepatică
Pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN nu trebuie trataţi cu combinaţia vildagliptină + metformină.

Monitorizarea enzimelor hepatice
Testele funcţiei hepatice (TFH) trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină pentru a cunoaşte valorile iniţiale ale pacienţilor. În timpul tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an şi periodic după aceea. Pacienţii la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizaţi printr-o a doua evaluare a funcţiei hepatice pentru a confirma rezultatul şi trebuie urmăriţi ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creştere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare sau la pacienţii care dezvoltă semne sugestive de disfuncţie hepatică, se întrerupe tratamentul.

Boli cutanate
Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.

Pancreatită acută
Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Intervenţii chirurgicale
Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenţiei chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puţin 48 ore de la intervenţia chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală şi cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia vildagliptină + metformină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi conduc la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

VIII. Prescriptori. Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27, cod (A10BD10): DCI COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) - concentraţia 2,5 mg/1000 mg

I. Criterii de includere în tratamentul specific:
Combinaţia (saxagliptina + metformin) este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja trataţi cu combinaţia de saxagliptin şi metformin sub formă de comprimate separate.

II. Doze şi mod de administrare
Doza din combinaţia (saxagliptină + metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptină 2,5 mg de două ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

III. Monitorizarea tratamentului:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;
b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;
c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă,inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficienţă renală moderată şi severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale (deshidratare, infecţie severă, şoc), suferinţă acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficienţă hepatică, intoxicaţie acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale: Combinaţia (saxagliptină + metformin) nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită: După punerea pe piaţă a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacţii adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficienţă renală: Deoarece metforminul este excretat renal, concentraţiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puţin o dată pe an la pacienţii cu funcţie renală normală şi de cel puţin două până la patru ori pe an la pacienţii ce au concentraţii plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului şi la pacienţii vârstnici.

Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28, cod (A10BD15): DCI COMBINAŢII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)

I. Indicaţii terapeutice

Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum este indicat la pacienţii adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

La pacienţii insuficient controlaţi cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie

• în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienţii insuficient controlaţi cu metformin şi aceste medicamente

• pentru pacienţii trataţi deja cu asocierea dapagliflozin şi metformin sub formă de comprimate separate.

III. Doze şi mod de administrare

Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum se recomandă pentru pacienţii adulţi, peste 18 ani cu diabet zaharat tip 2.

Adulţi cu funcţie renală normală (rata filtrării glomerulare [RFG] ≥ 90 ml/min)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conţine o doză fixă de dapagliflozin şi metformin de 5 mg/1000 mg

3.1 Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

Pacienţii insuficient controlaţi cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum echivalentă cu 10 mg dapagliflozin, plus doza zilnică totală de metformin sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată, deja administrată. În cazul în care Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este utilizată în asociere cu insulină, sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

3.2 Pentru pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin şi metformin

Pacienţii care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) şi metformin la Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleaşi doze zilnice de dapagliflozin şi metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

3.3. Categorii speciale de pacienţi

A.Insuficienţă renală

O RFG trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului cu medicamente care conţin metformin şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni.

Doza zilnică maximă de metformin trebuie de preferat să fie divizată în 2 - 3 doze zilnice. Factorii care pot creşte riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiţi înainte de a se lua în considerare iniţierea cu metformin la pacienţii cu GFR < 60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată de Combinaţie Dapagliflozinum + Metforminum, în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1. Doze la pacienţii cu insuficienţă renală

RFG ml/minut	Metformin	Dapagliflozin
60 - 89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Reducerea dozei poate fi luată în considerare în raport cu scăderea funcţiei renale.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
45 - 59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza iniţială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.
30 - 44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza iniţială este cel mult jumătate din doză maximă zilnică.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg.. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă .
< 30	Metformin este contraindicat.	Doza maximă zilnică totală este de 10 mg. Datorită experienţei limitate, iniţierea dapagliflozin la RFG < 25 ml/min nu este recomandată. Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este probabil absentă.

B. Insuficienţă hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

C. Vârstnici (≥ 65 ani)

Deoarece metformin este eliminat parţial prin excreţie renală şi deoarece este foarte probabil ca pacienţii vârstnici să aibă o funcţie renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi odată cu creşterea în vârstă. Monitorizarea funcţiei renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienţii vârstnici. De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleţie volumică.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz

în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

V. Contraindicaţii

Combinaţia Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienţii cu:
- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficienţă renală severă (RFG < 30 ml/min);
- Condiţii medicale acute cu potenţial de afectare a funcţiei renale, precum:
• Deshidratare.
• Infecţie severă.
• Şoc;
- Afecţiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
- Insuficienţă cardiacă sau respiratorie.
- Infarct miocardic recent.
- Şoc;
- Insuficienţă hepatică;
- Intoxicaţie acută cu alcool etilic, etilism.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

6.1 Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.

6.2 Acidoză lactică

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar şi se recomandă contactarea medicului.

6.3 Funcţia renală

Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcţia renală, iar eficacitatea este redusă la pacienţii RFG < 45 ml/minut) şi probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Monitorizarea funcţiei renale

Funcţia renală trebuie evaluată:
• Înainte de iniţierea tratamentului şi periodic după aceea.
• Metformin este contraindicat la pacienţii cu RFG < 30 ml/min şi administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezenţa afecţiunilor care influenţează funcţia renală.

6.4 Utilizare la pacienţi cu risc de depleţie volemică, şi/sau hipotensiune arterială

Se recomandă precauţie în cazul pacienţilor la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de dapagliflozin predispune la un risc, cum sunt pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente anti-hipertensive, cu antecedente de hipotensiune arterială sau pacienţii vârstnici.

În cazul unor afecţiuni intercurente care pot duce la depleţie volemică (de exemplu, afecţiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) şi a electroliţilor. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienţii care dezvoltă depleţie volemică până la corectarea acesteia.

6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzaţie de sete intensă, dificultate în respiraţie, confuzie, stare neobişnuită de oboseală sau somnolenţă. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentraţia glucozei în sânge.

6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

Trebuie să se ţină cont de faptul că o infecţie uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum şi se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice şi debridare chirurgicală).

6.7 Infecţii ale tractului urinar

Excreţia urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

6.8 Vârstnici (≥ 65 ani)

Pacienţii vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariţie a depleţiei volemice şi sunt mai susceptibili de a fi trataţi cu diuretice.

6.9 Amputaţii ale membrelor inferioare

Este importantă consilierea tuturor pacienţilor diabetici în ceea ce priveşte îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

6.10 Intervenţie chirurgicală

Administrarea Combinaţiei Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă la momentul intervenţiei chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puţin 48 ore de la intervenţia chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală şi cu condiţia că funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au fost spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 29, cod (A10BD21): DCI COMBINAŢII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentraţia 5 mg/10 mg

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, cu diabet zaharat de tip 2:
- pentru îmbunătăţirea controlului glicemic atunci când metformin şi/sau sulfoniluree (SU) şi unul din monocomponentele combinaţiei (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja trataţi cu combinaţia liberă de dapagliflozin şi saxagliptin.

II. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:
a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;
b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;
c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

IV. Contraindicaţii

Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi sau antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Generale

Combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută:

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute.

Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

Monitorizarea funcţiei renale

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcţia renală. Se recomandă monitorizarea funcţiei renale, după cum urmează:

- Înainte de iniţierea acestui medicament şi apoi cel puţin o dată pe an
- Înainte de iniţierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcţia renală şi ulterior periodic.
- În cazul pacienţilor cu funcţie renală redusă aproape de insuficienţă renală moderată, cel puţin de 2 - 4 ori pe an. Tratamentul cu această combinaţie - saxagliptin şi dapagliflozin nu trebuie iniţiat la pacienţi cu o rată a filtrării glomerulare (RFG), RFG < 60 ml/minut şi trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ale RFG aflate persistent < 45 ml/minut.
- Utilizarea la pacienţi cu risc de depleţie volemică, hipotensiune arterială şi/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acţiune al dapagliflozin, combinaţia - saxagliptin şi dapagliflozin, creşte diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienţi cu risc de depleţie volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleţie volemică, de exemplu, din cauza unei afecţiuni acute (cum sunt afecţiuni acute gastrointestinale cu greaţă, vărsături sau diaree).

Utilizarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică

Combinaţia - saxagliptin şi dapagliflozin poate fi utilizat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie evaluaţi înainte de iniţierea tratamentului şi în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri ameninţătoare de viaţă, au fost raportate în studiile clinice şi după punerea pe piaţă la pacienţii aflaţi în timpul tratamentul cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentraţia glucozei în sânge.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia saxagliptin şi dapagliflozin va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 30, cod (A10BH02): DCI VILDAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dublă terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,
2. Ca dublă terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienţii cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, şi pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicaţiilor sau intoleranţei,
3. Ca triplă terapie în asociere cu o sulfoniluree şi metformina - când exerciţiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Doze şi mod de administrare

În condiţiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineaţa şi 50 mg seara.

În condiţiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineaţa.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeaşi zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

Informaţii suplimentare privind populaţiile speciale

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei > 50 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi

Insuficienţă hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)

III. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă,inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Insuficienţă hepatică

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică, inclusiv la pacienţii cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN.

Testele funcţiei hepatice trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaşte valorile iniţiale ale pacienţilor. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an şi periodic după aceea. Pacienţii care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizaţi printr-o a doua evaluare a funcţiei hepatice pentru a confirma rezultatul şi trebuie urmăriţi ulterior prin teste frecvente ale funcţiei hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creştere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienţii care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncţie hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunţarea la tratamentul cu Vildagliptin şi normalizarea valorilor testelor funcţiei hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reiniţiat.

Insuficienţă cardiacă

Nu există experienţă privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienţi cu clasa funcţională NYHA IV şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la aceşti pacienţi.

Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariţiei pancreatitei acute.
Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.
Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenţie pacienţilor cu antecedente de pancreatită acută.
Hipoglicemie
La pacienţii cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariţiei hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.
Boli cutanate
Au existat raportări după punerea pe piaţă privind apariţia leziunilor cutanate buloase şi exfoliative.
Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menţinerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceraţia.
Generale
Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.
Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.
Poate apărea un risc crescut de apariţie a angioedemului la pacienţii care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.
VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.
VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 31, cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:
Saxagliptina este indicată la pacienţii adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.
1. în terapia orală dublă în asociere cu:
• metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
• o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viaţă nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienţii la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.
2. în terapie orală tripla, în asociere cu metformin şi o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigura un control adecvat al glicemiei.
3. în terapie combinată, în asociere cu insulină şi metformin, când acest tratament împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.
II. Doze şi mod de administrare
Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.
III. Monitorizarea tratamentului:
a. de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;
b. clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;
c. prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.
IV. Contraindicaţii
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, antecedente de reacţie de hipersensibilitate gravă,inclusiv reacţie anafilactică, şoc anafilactic şi angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.
V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
Generale
Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.
Pancreatită.
Insuficienţă renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu boală renală în stadiul terminal.
Insuficienţă hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.
VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.
VII. Prescriptori. Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 32, cod (A10BJ01): DCI EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:
Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienţi adulţi, cu vârsta de 18 ani şi peste, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă şi exerciţiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.
1. în terapia dublă în asociere cu:
- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doză maximă tolerată în monoterapie sau în asociere
- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.
2. în terapia triplă:
- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate.
3. Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii peste 18 ani, la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.
II. Doze şi mod de administrare
Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi iniţiat:
- Cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puţin o lună, pentru a îmbunătăţi tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru formă cu administrare zilnică pentru a îmbunătăţi şi mai mult controlul glicemic.
- sau, în funcţie de profilul pacientului, medicul poate opta pentru formă cu eliberare prelungită de 2 mg cu administrare săptămânală.

EXANATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineaţă şi de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXANATIDUM nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecţie a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Există şi varianta cu administrare săptămânală/eliberare prelungită a 2 mg de exenatidă.

Administrarea se face în aceeaşi zi din săptămână de fiecare dată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecţie subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a braţului.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică sau reacţii la locul administrării, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic, prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauţii

1. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance al creatininei 50 - 80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance al creatininei: 30 - 50 ml/min), creşterea dozei de la 5 µg la 10 µg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandată la pacienţii cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM

3. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparaţie cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcţie de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienţei celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.

VI. Reacţii adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacţia adversă cea mai frecvent raportată a fost greaţa.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvenţa şi severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienţilor.

Reacţiile la locul injectării. De regulă, aceste reacţii au fost de uşoare şi nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDUM.

VII. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: iniţierea se face de către medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 33, cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM

I. Indicaţii

Liraglutid este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Terapie dublă asociată: la pacienţii adulţi cu diabet zaharat tip 2, insuficient controlat, în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin, sulfoniluree sau cu tiazolidindionă, când acestea, împreună cu dietă şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

Terapie triplă asociată la pacienţii adulţi cu diabet zaharat tip 2: în asociere cu medicamente antidiabetice orale precum: metformin şi sulfoniluree sau metformin şi tiazolidindionă sau metformin şi insulină, când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

III. Doze şi mod de administrare

1. Doze

A. Iniţierea. Pentru îmbunătăţirea tolerabilităţii gastro-intestinale, doza iniţială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puţin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcţie de răspunsul clinic, după cel puţin o săptămână de tratament, este de aşteptat ca unii pacienţi să necesite o creştere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

B. Asocierea. Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul existent cu metformină sau la combinaţia metformină şi tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină şi tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Liraglutid poate fi la tratamentul existent cu sulfoniluree sau la asocierea metformină cu sulfoniluree. Dacă se adaugă Liraglutid la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutid. Cu toate acestea, dacă Liraglutid este asociat iniţial cu o sulfoniluree, este posibil să fie necesară automonitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree.

Asocierea cu insulina

Liraglutid poate fi adăugat la tratamentul cu metformin şi insulină, caz în care se va lua în considerare reducerea dozei de insulină şi monitorizarea glicemiei pentru reducerea riscului de hipoglicemii.

Pentru combinaţia metformină şi insulină, se aplică următoarea schemă de tratament pacienţilor insuficient controlaţi cu metformin şi insulină, care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii pentru utilizarea unei sulfamide hipoglicemiante sau la care a fost înregistrat eşecul terapiei cu: insulină + metformin + sulfamidă hipoglicemiantă: administrarea unei doze iniţiale de 0,6 mg/zi timp de 7 zile, urmată de administrarea unei doze de 1,2 mg

La Grupe speciale de pacienţi

- Pacienţi vârstnici (> 65 de ani)

- Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Pacienţi cu insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, medie sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experienţă terapeutică la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal şi prin urmare liraglutid nu este indicat la aceste grupe de pacienţi. - Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei. Utilizarea Liraglutid

nu este recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

- Copii şi adolescenţi

La adolescenţi şi copii cu vârsta de 10 ani şi peste nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta sub 10 ani

2. Mod de administrare

Liraglutid nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Liraglutid se administrează o dată pe zi, în orice moment al zilei, independent de orele de masă şi poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul şi momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutid să fie injectat în acelaşi moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil.

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (fosfat disodic dihidrat

Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)

- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.
- Liraglutid nu este un substitut pentru insulină. După întreruperea sau reducerea bruscă a dozei de insulină, s-au raportat cazuri de cetoacidoză diabetică la pacienţii insulino-dependenţi
- Nu există experienţă terapeutică privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) şi,de aceea,liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la aceşti pacienţi. Experienţa privind utilizarea la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală şi pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la aceşti pacienţi deoarece este asociată cu reacţii adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greaţă, vărsături şi diaree, Pancreatita acută: Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea liraglutid trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, administrarea liraglutid nu trebuie reluată
- Boala tiroidiană: Reacţiile adverse tiroidiene, cum este guşa, au fost raportate în studiile clinice şi în mod special la pacienţii cu afecţiuni tiroidiene pre-existente. De aceea, liraglutid trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi.
- Hipoglicemia: Pacienţii cărora li se administrează liraglutid în asociere cu o sulfoniluree pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree.
- Deshidratarea: La pacienţii trataţi cu liraglutid au fost raportate semne şi simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcţiei renale şi insuficienţă renală acută. Pacienţii trataţi cu liraglutidum trebuie avertizaţi asupra riscului potenţial de deshidratare în relaţie cu reacţiile adverse gastrointestinale şi pentru a lua măsuri de precauţie că să evite pierderea de lichide.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

A. Uşoară încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influenţeze absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.Studiile de interacţiune nu au evidenţiat nicio întârziere a absorbţiei, relevantă clinic şi, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Câţiva pacienţi trataţi cu liraglutid au raportat cel puţin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbţia medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

B. Warfarina şi alţi derivaţi cumarinici. Este necesară monitorizarea frecvenţă a INR după iniţierea tratamentului cu liraglutid la pacienţi în tratament cu warfarină sau alţi derivaţi cumarinici.

C. Paracetamol, Atorvastatina, Griseofulvina, Digoxina, Lisinopril, Anticoncepţionale. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu liraglutid.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenţionează să rămână gravidă sau este gravidă, tratamentul cu Liraglutid trebuie întrerupt.

Alăptarea

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

Fertilitatea

Liraglutid nu prezintă efecte dăunătoare asupra fertilităţii.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Liraglutid nu are nicio influenţă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienţii trebuie informaţi despre măsurile de precauţie pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule şi folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.

Reacţii adverse

Tabelul 1 prezintă reacţiile adverse raportate la Liraglutid.

Categoriile de frecvenţă sunt definite ca fiind: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1. Reacţii adverse raportate la utilizarea Liraglutid

Aparate sisteme şi organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecţii şi infestări		Rinofaringită Bronşită			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacţii anafilactice		
Tulburări metabolice şi de nutriţie		Hipoglicemie Anorexie Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Ameţeli			
Tulburări cardiace		Creşterea frecvenţei cardiace			
Tulburări gastrointestinale	Greaţă Diaree	Vărsături Dispepsie Durere în abdomenul superior Constipaţie Gastrită Flatulenţă Distensie abdominală Boală de reflux gastroesofagian Disconfort abdominal Dureri dentare	Evacuare gastrică întârziată	Obstrucţie intestinală	Pancreatită (incluzând pancreatita necrozantă)
Tulburări hepatobiliare			Litiază biliară Colecistită		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului		Erupţie cutanată tranzitorie	Urticarie Prurit		

subcutanat					
Tulburări renale şi ale căilor urinare			Afectarea funcţiei renale Insuficienţă renală acută		
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Oboseală Reacţii la locul de injectare		Febră	
Investigaţii diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei*) Valori crescute ale amilazemiei*)			

*) Din studii clinice controlate de fază 3b şi 4 numai când sunt măsurate.

Hipoglicemia

Hipoglicemia severă poate apărea mai puţin frecvent şi a fost observată mai ales dacă liraglutid este asociat cu o sulfoniluree.

Reacţii adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puţin un episod de greaţă şi cel puţin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost uşoare sau moderate şi au fost dependente de doză; frecvenţa şi severitatea acesteia au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienţii cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.

Pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată (clearance al creatininei 60 - 90 ml/min şi respectiv 30 - 59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacţii adverse gastro-intestinale atunci când sunt trataţi cu liraglutid.

Reacţii adverse la nivelul locului de injectare

Prurit, edem uşor, erupţie la locul de injectare; aceste reacţii au fost uşoare.

Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.

Reacţii alergice: Reacţii alergice inclusiv urticarie, erupţie cutanată tranzitorie şi prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacţii anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitaţiile, dispneea şi edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piaţă a Liraglutid. Câteva cazuri cu angioedem (0,05%) au fost raportate în timpul studiilor clinice de lungă durată cu Liraglutid.

Supradozaj

La doze mari (72 mg) au fost semnalate greaţă severă, vărsături şi diaree dar nu şi hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie iniţiat tratamentul de susţinere corespunzător, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: iniţierea se face de către medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 34 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM

I. Indicaţie:

Dulaglutid este indicată la adulţi cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, sub formă de: terapie combinată cu alte medicamente hipoglicemiante: metformin, sulfoniluree, pioglitazona, insulina, inclusiv iSGLT2 când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

Dulaglutid în asociere cu metformin sau sulfoniluree, sau pioglitazona, sau insulina sau iSGLT2, la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară,

2. Tripla terapie:

a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi o sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

b. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi pioglitazona la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum şi ISGLT2 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

d. Dulaglutid în asociere cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

III. Doze şi mod de administrare

Terapie combinată - Doza recomandată este de 1,5 mg administrată o dată pe săptămână.

În cazul în care sunt pacienţi vulnerabili, cum sunt pacienţi cu vârsta > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere că doză iniţială. Pentru controlul suplimentar al profilului glicemic, doza de 1,5 mg poate fi crescută după minimum 4 săptămâni la o doză de 3 mg administrată o dată pe săptămână. Dacă profilul glicemic nu este satisfăcător, doza poate fi crescută după minimum 4 săptămâni de la 3 mg la 4,5 mg o dată pe săptămână. Doza maximă recomandată pentru tratamentul cu dulaglutid este de 4,5 mg săptămânal.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau pioglitazona, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau pioglitazona.

Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie.

Când dulaglutid este adăugat la terapia cu metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin şi/sau inhibitor al co-trasportorului 2 de sodiu-glucoza (SGLT2i).

Utilizarea dulaglutidei nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Cu toate acestea, experienţa terapeutică provenită de la pacienţi cu vârsta > 75 de ani este foarte limitată iar la aceştia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză iniţială.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată < 90 şi > 15 ml/minut/1,73 m^2). Experienţa terapeutică provenită de la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (< 15 ml/minut/1,73 m^2) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

IV. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficienţa terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1 c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale

Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastrointestinale.

Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală deoarece aceste evenimente (greaţă, vărsături, şi/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcţiei renale.

Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienţi cu afecţiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariţie a pancreatitei acute.

Pacienţii trebuie informaţi care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezenţa pancreatitei, se va întrerupe tratamentul cu dulaglutid. În cazul în care se confirmă pancreatita, nu se va relua administrarea dulaglutidei. În cazul în care alte semne şi simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezenţa acesteia.

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienţii trataţi cu dulaglutid în combinaţie cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariţie a lipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: iniţierea se face de către medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM

I. Indicaţii şi criterii de includere în tratamentul specific:

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat, după cum urmează:

• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum
• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + iSGLT2
• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum + sulfoniluree
• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum + iSGLT2
• semaglutidum (schemele terapeutice 1 şi 2) + insulinum
• semaglutidum (schema terapeutică 1 şi 2) + metforminum + insulinum
• semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum
• semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1 mg/săptămânal semaglutidum ulterior

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă şi exerciţii fizice:

• sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau contraindicaţiilor
• în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Menţiuni de translatare a tratamentului între Semaglutidum oral şi Semaglutidum injectabil subcutanat.

Administrarea orală de Semaglutidă 14 mg o dată pe zi este comparabilă cu administrarea injectabilă subcutanat de Semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână.

Nu a fost stabilită o doză echivalentă cu administrare orală pentru doza de Semaglutidă 1,0 mg administrată s.c.

Nu se pot administra concomitent forma orală şi forma injectabilă.

Pacienţii trataţi iniţial cu Semaglutidum oral 14 mg/zi pot fi translataţi pe Semaglutinum 0,5 mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână; aceştia pot începe tratamentul injectabil după ultimă doză administrată de Semaglutidum oral.

Pacienţii trataţi iniţial cu Semaglutidum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână, pot fi translataţi pe Semaglutidum oral concentraţie 7 mg sau 14 mg/zi; aceştia pot începe tratamentul cu Semaglutidum oral, la 7 zile sau mai mult după ultimă doză de Semaglutidum injectabil.

Doze şi mod de administrare

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă

Doze

Doza iniţială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreţinere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin şi/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin şi/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se iniţiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil şi în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunţe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienţii îşi pot relua schema terapeutică obişnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Mod de administrare

Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a braţelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puţin 3 zile (> 72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Doze

Doza iniţială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreţinere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puţin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreţinere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.

Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obţine efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată şi, prin urmare, nu este recomandată.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin şi/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin şi/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în considerare

reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Automonitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă şi se reduce doza de insulină. Se recomandă o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunţe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare

Mod de administrare

Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate se administrează oral o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, la orice oră din zi.

Trebuie înghiţit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se ştie dacă acest lucru afectează absorbţia semaglutidei.

Pacienţii trebuie să aştepte cel puţin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de aşteptare este mai mic de 30 de minute, absorbţia de semaglutidă scade

II. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, şi anume medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte şi în baza parametrilor clinici şi paraclinici. Eficienţa terapiei trebuie probată clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

III. Contraindicaţi

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienţii insulino-dependenţi la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a iniţiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1

Nu există experienţă privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV NYHA şi, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Nu există experienţă terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienţii cu intervenţie chirurgicală bariatrică

Efecte gastrointestinale

Utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacţii adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt trataţi pacienţi cu disfuncţie renală, deoarece greaţa, vărsăturile şi diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcţia renală. Pacienţii trataţi cu semaglutidă trebuie avertizaţi asupra riscului potenţial de deshidratare în legătură cu reacţiile adverse gastrointenstinale şi cu privire la necesitatea măsurilor de precauţie pentru evitarea pierderii de lichide.

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienţii cu antecedente de pancreatită se recomandă prudenţă.

Hipoglicemie

Pacienţii trataţi cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la iniţierea tratamentului cu semaglutidum.

Retinopatie diabetică

La pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină şi semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariţie a complicaţiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudenţă la utilizarea semaglutidum la pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi trataţi în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătăţirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Conţinutul de sodiu

<u>DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluţie injectabilă</u>

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conţine sodiu".

<u>DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate</u>

Acest medicament conţine sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică privind utilizarea la pacienţii cu vârsta ≥75 de ani este limitată.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienţi cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată. Se recomandă prudenţă la tratarea acestor pacienţi cu semaglutidum.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea semaglutidum la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

VI. Prescriptori: iniţierea se face de către medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face pentru formele farmaceutice cu administrare injectabilă şi/sau orală şi de către medici desemnaţi sau medicii de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, conform prevederilor legale în vigoare în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicaţie:

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta şi exerciţiul fizic ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau asociată altor medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. **Monoterapie:** atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranţei sau a contraindicaţiei.

2. Dublă terapie:

a. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

c. Empagliflozinum în asociere cu agonişti ai receptorului GLP-1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

d. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

e. Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

3. Triplă terapie:

Empagliflozinum cu Metformin şi Sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin şi inhibitori ai DPP4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin şi agonişti ai receptorului de GLP1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Criterii de excludere:

- DZ tip I
- Vârsta ≥ 85 de ani
- Vârsta sub 18 ani
- pacienţi cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţi cărora li se efectuează dializă
- Pacienţi cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

III. Doze şi mod de administrare

Doza iniţială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie şi terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienţii care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi.

Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

La pacienţii cu diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

IV. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări speciale la grupe speciale de pacienţi

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

2. Insuficienţă renală*)

Pentru indicaţia de diabet zaharat de tip 2 la pacienţii cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m^2 sau ClCr <60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m^2 sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acţiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcţia renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 sau ClCr ≥ 60 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţii cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceştia. Pentru tratamentul insuficienţei cardiace la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi iniţiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.

_____

*) Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

3. Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienţi.

4. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcţie de vârstă. La pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleţie volemică. Din cauza experienţei terapeutice limitate la pacienţii cu vârsta de 85 ani şi peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

5. Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea administrării empagliflozin la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

La pacienţii unde se suspectează sau este diagnosticată prezenţa cetoacidozei, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au fost spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea cetonelor.

Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat şi starea pacientului a fost stabilizată.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM

I. Indicaţii:

Dapagliflozina este indicată la pacienţii adulţi şi la copii cu vârsta de 10 ani şi peste, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, în asociere cu dietă şi programul de exerciţii fizice.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranţei
2. În asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 atunci când acestea nu sunt

suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:

a. Dublă terapie:

- Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Triplă terapie:

- Dapagliflozinum cu Metformin şi sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu metformin şi inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

III. Doze şi mod de administrare.

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menţionate anterior iar la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 şi insuficienţă cardiacă se recomandă aceeaşi doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

V. Contraindicaţii.

Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficienţa renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcţie de raţă de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi iniţiată la pacienţii cu RFG ≥ 25 ml/minut. Datorită experienţei limitate, iniţierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG < 25 ml/minut. La pacienţii cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) < 45 ml/minut şi este probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienţii cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătăţirea controlului glicemic în continuare.
- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Insuficienţa hepatică: La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea dozei iniţiale de 5 mg şi în funcţie de toleranţă, se poate ajusta la 10 mg.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum şi se instituie tratamentul specific acesteia.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 38, cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Lixisenatida este indicată la adulţi pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, şi/sau cu insulină bazală, în vederea obţinerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta şi exerciţiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienţii cu glicemia insuficient controlată, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în doza maximă tolerată;
- un derivat de sulfoniluree la pacienţii care prezintă intoleranţa la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deşi măsurile de respectare a stilului de viaţă şi administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puţin 3 luni.

2. în terapia triplă

- la pacienţi cu DZ tip 2 la care, după cel puţin 3 luni de respectare a indicaţiilor de modificare a stilului de viaţă şi de administrare a metforminului în asociere cu derivaţi de sulfoniluree, în doze maxime tolerate.

B. Lixisenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin şi/sau pioglitazonă la adulţii la care nu s-a obţinut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze şi mod de administrare

Doze

Doza iniţială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 µg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreţinere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreţinere a 20 µg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 µg soluţie injectabilă este disponibil pentru doza de întreţinere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecţia prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeaşi masă, în fiecare zi, după ce s-a ales cea mai convenabilă masă. Dacă se omite administrarea unei doze de Lixisenatida, aceasta trebuie injectată în timpul orei de dinaintea următoarei mese.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.

Atunci când Lixisenatida este adăugată tratamentului existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Utilizarea Lixisenatida nu necesită monitorizare specifică a glicemiei. Cu toate acestea, atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, pot deveni necesare monitorizarea glicemiei sau auto-monitorizarea glicemiei, pentru a ajusta dozele de sulfoniluree sau de insulină bazală.

Lixisenatida trebuie injectată subcutanat, la nivelul coapsei, abdomenului sau în regiunea superioară a braţului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea şi evaluarea eficienţei terapiei se realizează după cum urmează:

a) de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici şi paraclinici;

b) clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială şi a HbA1c.

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale şi HbA1C% şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse. La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 -GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu lixisenatidă; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

2. Afecţiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastroparezăsevere şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienţi.

3. Insuficienţă renală

Nu este recomandată utilizarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min sau cu boală renală în stadiu terminal.

4. Hipoglicemie

Pacienţii trataţi cu Lixisenatida împreună cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau a celei de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Lixisenatida nu trebuie administrată în asociere cu insulină bazală şi o sulfoniluree- împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

6. Grupe de pacienţi care nu au fost incluse în studii Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP- 4).

7. Deshidratare

Pacienţii trataţi cu lixisenatidă trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

8. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepţie.

Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă doreşte să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilităţii.

9. Pacienţi cu insuficienţă hepatică - La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcţiei hepatice să influenţeze farmacocinetica lixisenatidei.

10. Copii şi adolescenţi - Nu există experienţă la copii şi la adolescenţi sub 18 ani.

11. Hipoglicemia

VI. Reacţii adverse

1. Hipoglicemie

2. Tulburări gastro-intestinale

3. Reacţii la nivelul locului de injectare

4. Reacţii alergice. Cele mai multe dintre aceste reacţii adverse raportate (cum sunt reacţiile anafilactice, angioedemul şi urticaria) au fost uşoare în severitate.

5. Frecvenţa cardiac. A fost observată o creştere tranzitorie a frecvenţei cardiace după administrarea a 20 µg lixisenatidă. La pacienţii trataţi cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie şi palpitaţii.

Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie iniţiat un tratament de susţinere adecvat, în funcţie de semnele şi simptomele clinice ale pacientului (creştere a incidenţei tulburărilor gastro-intestinale), iar doza de lixisenatidă trebuie redusă la doza prescrisă.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: **iniţierea se face de către** medici diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, iar continuarea se poate face şi de către medici desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienţii cu schema stabilă, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbaţi cât şi la femei.

La originea bolii Fabry se află mutaţiile de la nivelul genei GLA care determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A), care este necesară pentru metabolismul glicosfingolipidelor GL-3 şi lyso-Gb3. Astfel, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe şi ţesuturi, şi apariţia manifestărilor clinice din boala Fabry.

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA

În boala Fabry manifestările clinice au un spectru larg de severitate, variind de la forme uşoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficienţa organelor afectate. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pun viaţa în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale**: proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace**: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- **Neurologice**: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale**: crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;
- **ORL**: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare**: tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate**: angiokeratoame, dishidroză, telangiectazii;
- **Oculare**: opacităţi corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase**: osteopenie, osteoporoză.

2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activităţii enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala.

- Diagnosticul molecular se stabileşte prin analiza ADN care permite identificarea mutaţiilor la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioara a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor la nivelul genei GLA ce codifică α- galactozidaza A.

3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry (anexa 1):

- **Adulţii şi copii de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasma şi leucocite.

- **Adulţii şi copii de sex feminin**: nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasma şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu agalsidasum alfa pacienţii cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienţii diagnosticaţi începând cu vârsta de 7 ani şi eligibili pentru includerea în tratament pot iniţia tratamentul cu agalsidasum alfa.

4. Indicaţiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

Agalsidasum alfa este indicat pentru terapia de substituţie enzimatică pe termen lung la pacienţi cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficienţă de alfa-galactosidază A).

5. Obiectivele terapiei terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry:

- ameliorarea simptomatologiei şi

- prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.

II. SCHEMA DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA LA PACIENŢII ADULŢI ŞI COPII CU DIAGNOSTIC CONFIRMAT DE BOALĂ FABRY

Agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute.

Soluţia perfuzabilă se administrează pe o durată de 40 minute, folosind o linie intravenoasă cu filtru integral. Agalsidasum alfa nu se administrează concomitent cu alte medicamente prin intermediul aceleiaşi linii intravenoase.

La **copii şi adolescenţi (7 - 18 ani)** agalsidasum alfa se administrează în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 40 de minute. În cadrul studiilor clinice efectuate la copii şi adolescenţi (7 - 18 ani) cărora li s-a administrat agalsidasum alfa în doză de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni nu s-au observat aspecte neaşteptate privind siguranţa.

Nu s-au efectuat studii la **pacienţii cu vârsta peste 65 ani** şi în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la aceşti pacienţi, deoarece nu s-a stabilit încă siguranţa şi eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu agalsidasum alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la agalsidaza alfa ar fi asociaţi cu efecte clinice semnificative asupra siguranţei (de exemplu reacţii la perfuzie) sau a eficacităţii.

Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima Agalsidaza beta pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni), dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum beta conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutaţi pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienţii care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation") şi care au fost trataţi cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutaţi pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidaza alfa sau Agalsidaza beta conform criteriilor din protocoalele pentru aceste medicamente sau este motivată de preferinţă medicului sau pacientului pentru terapie orala.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA (anexa 1, anexa 2)

1. Reacţii adverse severe la medicament

2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALA FABRY LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) Pedigree-ul clinic	iniţial iniţial iniţial iniţial, la fiecare 6 luni*) iniţial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (Clearance creatinina)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Angor (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Infarct miocardic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Toleranţa la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normala la fiecare 24-36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	iniţial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S,	iniţial, dacă este accesibil

	antitrombina III, etc.)	
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieţii	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă:

***)** Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

V. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU BOALĂ FABRY CARE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

VI. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ŞI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant şi profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficienţă cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocanţi ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncţiei endoteliale şi a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase şi acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanţelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi > 30 ani şi femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6,C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracţionate; metoclopramid

VII. Prescriptori

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, neurologie şi pediatrie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
Pacient
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
Medic curant
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....
1. Solicitare:
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de agalzidază alfa recomandată .....
2. Date clinice
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)
Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)
3. Evaluarea renală
Data .....
Creatinina serică .....
Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....
Dializă Da Nu
Transplant renal Da Nu
4. Evaluarea cardiovasculară
Data .....
Tensiunea arterială .....
Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu

Aritmii	Da	Nu
Angor	Da	Nu
Infarct miocardic	Da	Nu
Insuficienţă cardiacă congestivă	Da	Nu
Electrocardiogramă	Da	Nu
Ecocardiografie	Da	Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative	Da	Nu

5. Evaluarea neurologică

Data .....

Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....

Toleranţa la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu

6. Evaluare ORL

Data .....

Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu

7. Evaluare gastroenterologică

Data .....

Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu

8. Evaluare dermatologică

Data .....

Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)

9. Evaluare respiratorie

Data .....

Tuse	Da	Nu
Sindrom de obstrucţie bronşică	Da	Nu
Spirometrie	Da	Nu

10. Evaluare oftalmologiei

Data .....

Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. biomicroscopic	Da	Nu

11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu agalzidază alfa (până la data actualei evaluări) .....

13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .....

.....

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv

.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Agalzidază alfa

Doza recomandată: 0,2 mg/kg corp, o dată la 2 săptămâni

Perioada de tratament recomandată: 26 săptămâni

Nr. total de flacoane AGALZIDAZA ALFA a 3,5 mg ..... pentru perioada recomandată.

16. Alte observaţii referitoare la tratament

.....

Semnătura şi parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul ....., CNP ....., domiciliat în ....., telefon ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Agalzidază alfa privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu Agalzidază alfa tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Agalzidază alfa şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Agalzidază alfa.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Agalzidază alfa, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient, Semnătura,

Nume prenume medic curant, Semnătura,

Data ....."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 40, cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM

I. Generalităţi

Definiţie

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

Incidenţa estimată a sindromului Hunter este de 0,69 - 1,19 la 100.000 de nou-născuţi, este aproape exclusiv la populaţia masculină, deşi au fost raportate cazuri şi în rândul populaţiei feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X şi până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutaţii ale acesteia.

Diagnostic

Diagnosticul precoce este esenţial pentru creşterea şanselor de îmbunătăţire a condiţiei pacienţilor cu

sindrom Hunter şi implică o combinaţie între diagnosticul clinic, biochimic şi molecular.

Diagnosticul clinic

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

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

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

Manifestări clinice

• disfuncţii respiratorii superioare şi creşterea frecvenţei infecţiilor respiratorii superioare;

• sindromul de apnee în somn este una din complicaţiile destul de comune;

• interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter şi este caracterizată prin disostoză multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 şi L2 cu apariţia cifozei, creşterea diametrului antero-posterior al toracelui şi subţierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;

• abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;

• scăderea acuităţii auditive;

• cardiomiopatie şi boală valvulară;

• neurologic:

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

- 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 vieţii ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienţei cardiace.

Prevalenţa semnelor şi simptomatologia clinică a pacienţilor cu sindrom Hunter pot fi reprezentate în tabelul de mai jos:

Organ/Regiune anatomică	Semne/Simptomatologie	Prevalenţa (%)
Regiunea capului	Dismorfism facial, facies uscat, macrocefalie, hidrocefalie	95
ORL	Macroglosie	70
	Otită medie	72
	Scăderea auzului	67
	Obstrucţie nazală	34
	Creşterea tonsilelor/adenoide	68
Cardiovascular	Murmur cardiac	62
	Boală valvulară	57
Gastro-intestinal	Hernie abdominală	78
	Hepatosplenomegalie	89
Osteoarticular	Redoare articulară cu limitarea funcţională sau contractură	84
	Cifoză/Scolioză	39
Neurologic	Hidrocefalie	17
	Convulsii	18
	Dificultăţi la înghiţire	27
	Sindrom de canal carpian	25
	Dificultăţi de efectuare a manevrelor de fineţe	33
	Hiperactivitate	31
	Tulburări cognitive	37
	Tulburări comportamentale	36

Diagnosticul biochimic

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

Diagnosticul molecular

Deşi 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 mutaţii ale genei.

II. Tratament

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

III. Criterii de includere în tratament:

Pacienţi de sex masculin, dar şi feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deşi toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra şi la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranţă şi un raport beneficiu-risc similar cu al pacienţilor peste 5 ani.

IV. Criterii de excludere din tratament

Contraindicaţii absolute:

• hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;

• istoric de reacţii anafilactice/anafilactoide.

Contraindicaţii relative - administrarea se face după stabilizare şi control:

• tulburări ale sistemului nervos - cefalee, ameţeală, tremor;

• tulburări cardiace - aritmie, tahicardie;

• tulburări cardiace - hiper- sau hipotensiune arterială;

• tulburări respiratorii - dispnee, bronhospasm, hipoxie, afecţiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare;

• tulburări gastrointestinale - dureri abdominale severe, vărsături;

• tulburări cutanate - erupţii cutanate extinse, eritem cutanat extins.

Atenţionări speciale

La unii pacienţi au fost observate reacţii anafilactice care pot pune viaţa în pericol şi după câţiva ani de la iniţierea tratamentului. Reacţii anafilactice tardive au fost observate şi până la 24 de ore de la reacţia iniţială.

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 reacţii adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu elaprase în cazul pacienţilor care au fost trataţi timp de mai multe luni în spital şi care au o bună toleranţă la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

VI. Monitorizarea tratamentului

La pacienţii 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 şi evaluarea dezvoltării	Bianual
Examinare fizică	Evaluare clinică, măsurarea greutăţii, înălţimii, tensiunii arteriale, circumferinţa 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;
• reacţii adverse grave legate de administrarea idursulfazei;
• comorbidităţi ameninţătoare de viaţă;
• sarcină;
• alăptare.

VIII. Prescriptori:
Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se vor face de către medicii din specialităţile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:
Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu sindrom Hunter se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 41, cod (A16AB10): DCI VELAGLUCERASE ALFA

I. Indicaţii
Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituţie enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienţii care prezintă boala Gaucher de tip 1.

II. Criterii de includere (prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii):
a. Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:
• Retard de creştere
• Hepatosplenomegalia simptomatică
• Hb < 10 g/dl
• trombocitopenia < 60.000/mmc
• neutrofile < 500/mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)
• boală osoasă simptomatică
b. Criteriile de includere în terapia pentru adulţi
• Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic
• Pancitopenie acută
• Hb < 8,5 g/dl
• Trombocite < 60.000/mmc
• număr de neutrofile < 500/mmc sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecţii)
• Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

III. Criterii de excludere din terapie
- Lipsa de complianţă la tratament;
- Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greaţă, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi faţă de VPRIV.
- Absenţa unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U/kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătăţiri sau înrăutăţirea semnelor clinice şi a parametrilor de laborator în baza cărora a fost indicat tratamentul:
a. splenomegalia;
b. hepatomegalia;
c. boală osoasă (clinic, DEXA, MRI, radiologie);
d. hemoglobina (g/dl);
e. numărul de trombocite (mii/mmc).

IV. Tratament
Doza recomandată este de 30 - 60 unităţi/kg (în funcţie de gradul de severitate a bolii), administrată la fiecare două săptămâni, în infuzie intravenoasă de 60 de minute, printr-un filtru de 0.22 µm.
Ajustările dozajului pot fi făcute individual, în baza obţinerii şi menţinerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unităţi/kg la fiecare două săptămâni.
Pacienţii care au fost trataţi cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerază pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutaţi pe tratamentul cu velaglucerase alfa (utilizând acelaşi dozaj şi aceeaşi frecvenţă), dacă opţiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu
Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

V. Monitorizarea pacienţilor afectaţi de boala Gaucher
Obiective terapeutice
1. Anemia*):
- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:
≥ 11 g/dl (la femei şi copii);
≥ 12 g/dl (la bărbaţi)
2. Trombocitopenia*):
- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)
3. Hepatomegalia*)
- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N*1)
- reducerea volumului hepatic cu: 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)
4. Splenomegalia*)
- obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N*2)
- reducerea volumului splenic cu: 30 - 50% (după primul an de TSE)
50 - 60% (după 2 - 5 ani de TSE)
5. Dureri osoase*)
- absente după 1 - 2 ani de tratament
6. Crize osoase*) - absente
7. Ameliorare netă a calităţii vieţii
8. La copil/adolescent:
- normalizarea ritmului de creştere
- pubertate normală

*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

Recomandări pentru monitorizarea pacienţilor cu boală Gaucher

Pacienţi fără terapie de substituţie enzimatică	**Pacienţi cu terapie de substituţie enzimatică**		
	Care NU au atins ţinta terapeutică	Care au atins ţinta terapeutică	În momentul schimbării dozei sau în prezenţa unei complicaţii clinice

	La fiecare 12 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 3 luni	La fiecare 12 - 24 luni	La fiecare 12 - 24 luni	semnificative
Hemoleucogramă						
Hb	X		X		X	X
Nr. trombocite	X		X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza, sau alţi markeri disponibili	X		X		X	X
Evaluarea organomegaliei*)						
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X		X	X	X
Evaluarea bolii osoase						
1. IRM**) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral)		X		X	X	X
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloană vertebrală (LL) - pumn şi mână (pentru pacienţi cu vârsta egală sau sub 14 ani)	 X	X X		X X X	X X X	X X X
3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural)		X		X	X	X
5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV		X		X	X	
Teste bio-umorale***)	X			X	X	X
Calitatea vieţii						
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)	X			X	X	X

*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât şi în multiplu faţă de **valoarea normală** corespunzătoare pacientului: pentru **ficat** = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru **splină** = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100.

**) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de acelaşi medic specializat în această direcţie, cu încadrare în grade de severitate Terk şi stadii Dusseldorf.

***) TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină.

NOTĂ:

Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial în centrele judeţene nominalizate şi anual în Centrul Naţional de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalul de Urgenţă pentru Copii Cluj-Napoca.

VI. Prescriptori: medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, şi pediatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 42, cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA

I. Indicaţii

Elosulfase alfa este indicat pentru tratamentul **mucopolizaharidozei tip IVA** (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienţii de orice vârstă.

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică şi cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic şi cu evoluţie progresivă.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă şi este cauzată de deficienţa enzimei lizozomale N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parţial degradaţi de tipul keratan-sulfat (KS) şi condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codantă (galns) se află pe braţul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

II. Tratament

Alfa elosulfaza o terapie de substituţie enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane galns şi este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicaţie anti-inflamatorie non-steroidiană şi tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuieşte enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipseşte la pacienţii cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studiilor clinice că tratamentul îmbunătăţeşte mersul şi scade valorile de keratan sulfat din organism. Acest medicament poate ameliora simptomele de MPS IVA.

Tratamentul cu elosulfase alfa trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu MPS IVA sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea trebuie să fie efectuată de către personal medical instruit corespunzător care are capacitatea de a face faţă urgenţelor medicale.

Doze

Doza recomandată de alfa elosulfază este de 2 mg/kg de greutate corporală administrată o dată pe săptămână. Volumul total al perfuziei trebuie administrat pe o durată de aproximativ 4 ore (vezi Tabelul 1).

Din cauza posibilelor reacţii de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.

Populaţii speciale

- Vârstnici (≥ 65 de ani)

Siguranţa şi eficacitatea elosulfase alfa la pacienţii cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite şi nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de dozare la aceşti pacienţi. Nu se cunoaşte dacă pacienţii vârstnici răspund diferit faţă de pacienţii tineri.

- Copii şi adolescenţi

Dozele la copii şi adolescenţi sunt la fel ca la adulţi. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Tabel 1.

Mod de administrare: doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienţilor care cântăresc mai puţin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcţie de toleranţă la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se creşte viteza la 6 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienţilor care cântăresc 25 kg sau mai mult trebuie să li se administreze un volum total de 250 ml. Atunci când este diluat în 250 ml, viteza de perfuzie iniţială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcţie de toleranţă, la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se creşte viteza la 12 ml/oră, apoi se creşte viteza la fiecare 15 minute cu creşteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

Tabelul 1: Volume şi viteze de perfuzie recomandate

Greutatea pacientului (kg)	Volumul total de perfuzie (ml)	Pasul 1 Viteza de perfuzie iniţială 0 - 15 de minute	Pasul 2 15 - 30 de minute (ml/oră)	Pasul 3 30 - 45 de minute (ml/oră)	Pasul 4 45 - 60 de minute (ml/oră)	Pasul 5 60 - 75 de minute (ml/oră)	Pasul 6 75 - 90 de minute (ml/oră)	Pasul 7 90 + minute (ml/oră)

		(ml/oră)						
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Anafilaxie şi reacţii alergice grave

S-au raportat anafilaxie şi reacţii alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător şi echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacţii, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind tratamentul de urgenţă. La pacienţii care au manifestat reacţii alergice în timpul perfuziei, este necesară precauţie la readministrare.

Reacţii legate de perfuzie

Reacţiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacţiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacţii alergice. Pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie. Gestionarea IR trebuie efectuată în funcţie de gradul de severitate al reacţiei şi să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei şi/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice şi/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei şi iniţierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacţie gravă trebuie efectuată cu precauţie şi monitorizare atentă de către medicul curant.

Compresia măduvei spinării/cervicale

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienţii care au primit elosulfase alfa, cât şi la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinenţă urinară şi a materiilor fecale) şi trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

Dietă cu restricţie de sodiu

Acest medicament conţine 8 mg sodiu per flacon şi se administrează în soluţie pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

Sorbitol

Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Pentru elosulfase alfa nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea elosulfase alfa în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

Date disponibile privind reproducţia la animale au evidenţiat excreţia de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaşte dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de aşteptat expunerea sistemică prin intermediul laptelui. Din cauza lipsei de date la oameni, elosulfase alfa trebuie administrat la femei care alăptează doar dacă se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial pentru copil.

Nu s-a observat afectarea fertilităţii în cadrul studiilor non-clinice cu alfa elosulfază.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

elosulfase alfa are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat ameţeli în timpul perfuziilor; dacă ameţeala apare după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Reacţii adverse

Majoritatea reacţiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacţii adverse apărute după iniţierea perfuziei şi până la sfârşitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice şi au inclus anafilaxie, hipersensibilitate şi vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la ≥ 10% dintre pacienţii trataţi cu Vimizim şi cu ≥ 5% mai mult în comparaţie cu placebo) au fost dureri de cap, greaţă, vărsături, pirexie, frisoane şi dureri abdominale. IR au fost în general uşoare sau moderate, iar frecvenţa a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament şi au avut tendinţa de a avea loc mai puţin frecvent în timp.

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacţiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa.

Reacţiile adverse sunt definite în funcţie de frecvenţă astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

Tabelul 2: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu elosulfase alfa MedDRA

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**MedDRA Termenul preferat**	**Frecvenţa**
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie	Mai puţin frecvent
Hipersensibilitate		Frecvent
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Foarte frecvent
Ameţeli		Foarte frecvent
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Dispnee	Foarte frecvent
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, vărsături, dureri orofaringiene, dureri în abdomenul superior, dureri abdominale, greaţă	Foarte frecvent
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvent
Frisoane		Foarte frecvent
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvent

III. Prescriptori

Medici pediatri, Medicina Internă sau Reumatologie în cazul pacienţilor adulţi, neurologi, genetică medicală din unităţile de specialitate prin care se derulează programul. Evaluare anuala a pacienţilor în Centrul de expertiza în boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA

I. Indicaţie

Terapia de substituţie enzimatică în tratamentul manifestărilor nonneurologice la pacienţi cu alfa-manozidoză uşoară până la moderată

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic.

Alfa-manozidoza (AM) este o afecţiune progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare doua copii identice ale mutaţiei genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutaţii ale genei MAN2B1 care afectează activitatea enzimei alfa-manozidază.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2-10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule şi organe, ducând la apariţia simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp şi pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienţii care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinata fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme uşoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomaliile scheletice şi afectarea neurologică, în special miopatică.

Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.

Caracteristicile clinice observate la un individ (precum şi morbiditatea asociată, riscul de deces şi impactul asupra calităţii vieţii [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul şi contribuie la scăderea calităţii vieţii pacientului, dar şi la o predictibilitate redusă a evoluţiei bolii.

1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:

- La nivel facial: unii pacienţi prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinţi spaţiaţi, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcţiei intelectuale, retard în achiziţiile psiho-motorii
- La nivel cerebral: demielinizare şi hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepţie a durerii.
- La nivel musculo-scheletal şi articular: deformări articulare (coxo-femurale, toracice, vertebrale), reducerea funcţionalităţii articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcţiei motorii.
- Respirator: deteriorarea funcţiei pulmonare
- Imunodeficienţă şi infecţii
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestările clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.

În final, cei mai mulţi pacienţi devin dependenţi de scaunul cu rotile şi nu vor fi niciodată independenţi social.

În formele uşoare şi moderate ale bolii, speranţa de viaţă e buna, mulţi pacienţi trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

Cei mai mulţi pacienţi sunt diagnosticaţi în prima sau a doua decadă a vieţii, dar este posibilă şi diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferenţial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

- **Măsurarea oligozaharidelor (OZ)**: niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser ≥4 µmol/L au fost considerate ridicate.
- **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblaşti (biopsie de piele). La pacienţii cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5 - 15% din activitatea normală. De menţionat cazurile în care, deşi nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum şi pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.
- **Testele genetice** pentru detectarea mutaţiei homozygote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.
- **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după Recognition of alphamannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):
- Pacienţi ≤ 10 ani

*) MPS = mucopolizaharidoză

- Pacienţi > 10 ani

3. Indicaţiile terapiei cu velmanaza alfa **în AM:**

Indicaţii terapeutice: terapia de substituţie enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienţi cu alfa-manozidoză uşoară până la moderată.

4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:

- **ameliorarea simptomatologiei şi**
- **prevenirea complicaţiilor tardive ale AM.**

III. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienţii cu AM

Doze şi mod de administrare Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituţie enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătăţii, care poate aborda TSE şi urgenţele medicale.

Doze. Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numarul de flacoane care se utilizează trebuie calculat în funcţie de greutatea fiecărui pacient. Daca numarul calculat de flacoane include o fracţie, acesta trebuie rotunjit la următorul numar întreg.

IV. Contraindicaţii

Reacţie alergică severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.

V. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau şoc anafilactic.
3. Complianţa scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluţiei.

VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu am la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA

Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament.

Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va rămâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulţi, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal şi articular, funcţie respiratorie, funcţie cognitivă, funcţie auditivă şi vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienţii care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA,** precum şi **calitatea vieţii** acestora.

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Activitatea enzimatică Genotip Anamneza Ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime)	Iniţial Iniţial Iniţial Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxofemurale, toracice, vertebrale) şi osoase, reducerea functionalităţii articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcţiei motorii.	Ecografie musculo-scheletală Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală) Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani)	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, şi la fiecare 24 luni*)
	RMN cerebral/ coloana vertebrală şi Viteza de conducere nervoasă	Iniţial, la fiecare 24 luni*) Iniţial, şi la fiecare 6/12 luni
Funcţie respiratorie redusă	Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute şi testul de mers cu durată de şase minute Determinarea saturaţiei de O2 Spirometrie	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Afectarea funcţiei cognitive	Evaluare psihologică	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Tulburări motorii, ataxie. Examen clinic RMN cerebral	Iniţial,la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 24 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma/ Potenţiale auditive evocate	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Cardiologică	Scăderea capacităţii de efort EKG Ecocardiograma	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni*)
Nefrologică	Alterarea funcţiei renale. Examen de urina, Urocultură, Creatinină	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Hematologică/Imunologică	Infecţii respiratorii recidivante/deficit imun Hemo-leucograma Imunograma	Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Teste specifice de laborator	anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa Oligozaharide în ser/urină	La pacienţii la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi) Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacităţii tratamentului
Durere/calitatea vieţii	Ameliorarea calităţii vieţii-examen clinic obiectiv	Iniţial, la fiecare 6 luni
Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agenţia Naţională a medicamentului	Monitorizare continuă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie, hematologie pediatrica, psihiatrie, nefrologie din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 44, cod (A16AB17): DCI CERLIPONASUM ALFA

I. Indicaţii

Terapia de substituţie enzimatică la pacienţii cu **lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2),** afecţiune denumită şi **deficit de tripeptidil peptidază-1 (TPP1).**

Persoanele afectate de boala LCN2 nu au enzima numită TPP1 sau au un nivel foarte scăzut al acestei enzime, ceea ce determină o acumulare de substanţe numite materiale de stocare lizozomală. La persoanele cu boala LCN2, aceste materiale se acumulează în anumite părţi ale corpului, în principal în creier.

Acest medicament înlocuieşte enzima lipsă, TPP1, ceea ce micşorează acumularea materialelor de stocare lizozomală. Acest medicament acţionează prin încetinirea evoluţiei bolii.

Fiecare flacon de conţine cerliponază alfa 150 mg în 5 ml de soluţie (30 mg/ml)

II. Criterii de includere în tratament

• Pacienţii care au un diagnostic de lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), confirmat în urma evaluării activităţii enzimei TPP1

• *În Europa sunt clinici unde se tratează şi la scor 0 sau 1, decizia aparţinând medicului

• Există consimţământul scris al părintelui sau tutorelui legal şi acordul acestuia, dacă este cazul.

• Părintele sau aparţinătorul legal au capacitatea de a respecta cerinţele protocolului, în opinia medicului curant.

III. Criterii de excludere:

• Pacientul are o altă boală neurologică moştenită, de ex. alte forme de LCN sau convulsii fără legătură cu

LCN2

• Pacientul are o altă boală neurologică care poate fi cauza declinului cognitiv (de exemplu, traume, meningită, hemoragie)

• Necesită suport de ventilaţie, cu excepţia suportului neinvaziv noaptea

• Are contraindicaţii pentru neurochirurgie (de exemplu boli cardiace congenitale, insuficienţă respiratorie severă sau anomalii de coagulare)

• Are contraindicaţii pentru RMN (de exemplu stimulator cardiac, fragment de metal sau cip în ochi, anevrism în creier)

• Pacientul are infecţii severe (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau meningită), administrarea tratamentului poate fi amânată

• Pacientul este predispus la complicaţii după administrarea de medicamente intraventriculare, inclusiv la pacienţii cu hidrocefalie sau şunturi ventriculare

• Are hipersensibilitate la oricare dintre componentele Cerliponasum alfa

• Are o afecţiune medicală sau o circumstanţă care, în opinia medicului curant, ar putea compromite capacitatea subiectului de a respecta protocolul terapeutic.

• Refuzul pacientului sau reprezentantului legal de a primi tratamentul cu Cerliponasum alfa.

Precauţii speciale

Vârsta mai mică de 2 ani. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani şi nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcţie de beneficiile şi riscurile fiecărui pacient, aşa cum sunt evaluate de către medic.

IV. Tratament

Doze şi mod de administrare

Cerliponasum alfa trebuie administrat doar de către un profesionist din domeniul sănătăţii cu cunoştinţe despre administrarea pe cale intracerebroventriculară, şi în cadrul unei unităţi medicale.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.

În cazul pacienţilor cu vârsta sub 2 ani, se recomandă doze mai mici, (a se consulta RCP produs)

Se recomandă ca în decurs de 30 până la 60 de minute înainte de iniţierea perfuziei, pacienţii să primească pre-tratament cu antihistaminice, însoţite sau nu de antipiretice.

Continuarea tratamentului pe termen lung trebuie să se producă în condiţiile unei evaluări clinice periodice, chiar dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile posibile pentru anumiţi pacienţi.

Ajustări ale dozei

Ar putea fi necesar să fie avute în vedere ajustări ale dozei în cazul pacienţilor care nu pot tolera perfuzia.

Doza poate fi redusă cu 50% şi/sau viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută la un ritm mai lent.

Dacă perfuzia este întreruptă din cauza unei reacţii de hipersensibilitate, aceasta trebuie reluată la aproximativ jumătate din ritmul iniţial al perfuziei la care s-a produs reacţia de hipersensibilitate.

Perfuzia trebuie întreruptă şi/sau ritmul perfuziei trebuie încetinit în cazul pacienţilor care, în opinia medicului care administrează tratamentul, prezintă o posibilă creştere a tensiunii intracraniene în timpul perfuziei, sugerată de simptome precum cefalee, greaţă, vărsături sau o stare mentală redusă. Aceste măsuri de precauţie sunt foarte importante în cazul pacienţilor cu vârste sub 3 ani.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea cerliponaza alfa la copiii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani şi nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Dozele propuse pentru copiii sub 2 ani au fost estimate în funcţie de masa creierului.

Tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost iniţiat la copiii cu vârste cuprinse între 2 şi 8 ani în cadrul studiilor clinice. Sunt disponibile date limitate despre pacienţii cu vârste mai mari de 8 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcţie de beneficiile şi riscurile fiecărui pacient, aşa cum sunt evaluate de către medic.

Dozele se stabilesc în funcţie de vârsta pacienţilor la momentul tratamentului şi trebuie ajustate în mod corespunzător (vezi Tabel 1).

Tabel 1: Doza şi volumul de Cerliponasum alfa

Grupe de vârstă	Doza totală administrată o dată la interval de două săptămâni (mg)	Volumul soluţiei de cerliponază alfa (ml)
între momentul naşterii şi < 6 luni	100	3,3
între 6 luni şi < 1 an	150	5
între 1 an şi < 2 ani	200 (primele 4 doze) 300 (dozele următoare)	6,7 (primele 4 doze) 10 (dozele următoare)
peste 2 ani	300	10

Mod de administrare

Utilizare intracerebroventriculară.

Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

O tehnică aseptică trebuie respectată cu stricteţe în timpul pregătirii şi administrării.

Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare trebuie administrate exclusiv pe cale intracerebroventriculară.

Fiecare flacon de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare este conceput ca un produs de unică folosinţă.

Cerliponasum alfa se administrează în lichidul cefalorahidian (LCR) sub formă de perfuzie, prin intermediul unui rezervor şi unui cateter implantat chirurgical (dispozitiv de acces intracerebroventricular).

Dispozitivul de acces intracerebroventricular ar trebui să fie implantat înainte de administrarea primei perfuzii. Dispozitivul de acces intracerebroventricular implantat ar trebui să fie adecvat pentru a asigura accesul la ventriculele cerebrale în scopul administrării terapeutice.

După administrarea perfuziei de Cerliponasum alfa, trebuie utilizată o cantitate calculată de soluţie de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluţiei de Cerliponasum alfa şi pentru menţinerea permeabilităţii dispozitivului de acces intracerebroventricular. Flacoanele de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare trebuie decongelate înainte de administrare. Ritmul de administrare a perfuziei pentru Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare este de 2,5 ml/oră. Timpul total de administrare a perfuziei, incluzând Cerliponasum alfa şi soluţia de spălare necesară, este de aproximativ 2 până la 4,5 ore, în funcţie de doză şi de volumul administrat.

Administrarea perfuziei intracerebroventriculare cu Cerliponasum alfa

Administraţi Cerliponasum alfa **înainte de** soluţia de spălare.

1. Marcaţi linia de perfuzie cu eticheta "Exclusiv pentru perfuzie intracerebroventriculară".

2. Ataşaţi seringa care conţine Cerliponasum alfa la linia de extensie, dacă se utilizează o linie de extensie; în caz contrar, conectaţi seringa la setul de perfuzie. Setul de perfuzie trebuie să fie echipat cu un filtru de linie de 0,2 µm. Vezi Figura 1.

3. Amorsaţi componentele perfuziei cu Cerliponasum alfa.

4. Inspectaţi scalpul pentru semne de scurgeri sau blocare a dispozitivului de acces intracerebroventricular şi pentru posibile infecţii. Nu administraţi Cerliponasum alfa în cazul în care există semne sau simptome de scurgeri ale dispozitivului de acces intracerebroventricular, probleme cu acesta sau infecţii cauzate de acesta (**vezi Contraindicaţii şi Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

5. Pregătiţi scalpul pentru perfuzia intracerebroventriculară, utilizând o tehnică aseptică conformă cu standardul terapeutic al instituţiei respective.

6. Introduceţi acul portului de perfuzare în dispozitivul de acces intracerebroventricular.

7. Conectaţi o seringă sterilă goală separată (nu mai mare de 3 ml) la acul portului de perfuzare. Extrageţi 0,5 ml până la 1 ml de LCR pentru a verifica permeabilitatea dispozitivului de acces intracerebroventricular. • **Nu retrageţi LCR înapoi în dispozitivul de acces intracerebroventricular**. Probele de LCR trebuie trimise ca procedură de rutină pentru monitorizarea infecţiilor (vezi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

8. Ataşaţi setul de perfuzie la acul portului de perfuzare (vezi Figura 1). • Securizaţi componentele conform standardului terapeutic al instituţiei.

9. Aşezaţi seringa care conţine Cerliponasum alfa în pompa de seringă şi programaţi pompa să funcţioneze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programaţi alarma pompei să se declanşeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare şi volum. Pentru detalii, consultaţi manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

A nu se administra ca bolus sau manual.

10. Iniţiaţi perfuzia cu Cerliponasum alfa la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

11. Inspectaţi periodic sistemul de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

12. Verificaţi ca seringa cu "Cerliponasum alfa" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detaşaţi şi îndepărtaţi seringa goală de pompă şi deconectaţi-o de tubulatură. Eliminaţi seringa goală în conformitate cu cerinţele locale.

Figura 1: Montarea sistemului de perfuzare

Perfuzie intracerebroventriculară cu soluţia de spălare

Administraţi soluţia de spălare furnizată **după** finalizarea perfuziei cu Cerliponasum alfa.

1. Ataşaţi la componentele perfuziei seringa care conţine volumul calculat de soluţie de spălare.

2. Aşezaţi seringa care conţine soluţia de spălare în pompa de seringă şi programaţi pompa să funcţioneze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programaţi alarma pompei să se declanşeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare şi volum. Pentru detalii, consultaţi manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

A nu se administra ca bolus sau manual.

3. Iniţiaţi perfuzia cu soluţia de spălare la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

4. Inspectaţi periodic componentele sistemului de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

5. Verificaţi ca seringa cu "soluţie de spălare" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detaşaţi şi îndepărtaţi seringa goală de pompă şi deconectaţi-o de linia de perfuzie.

6. Îndepărtaţi acul portului de perfuzare. Aplicaţi o uşoară presiune şi un bandaj la locul administrării perfuziei, conform standardului terapeutic al instituţiei.

7. Eliminaţi componentele sistemului de perfuzie, acele, soluţiile nefolosite şi alte materiale reziduale în conformitate cu cerinţele locale.

Contraindicaţii

Reacţie anafilactică, care poate pune viaţa în pericol, la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii Cerliponasum alfa, dacă încercarea de reluare a administrării nu reuşeşte (vezi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

Pacienţi cu LCN2 cu şunt ventriculo-peritoneal.

Cerliponasum alfa nu trebuie administrat în măsura în care există semne de scurgere acută la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular, dispozitivul este defect sau apare o infecţie asociată dispozitivului (vezi **Doze şi mod de administrare** şi **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Complicaţii asociate cu dispozitivul

La pacienţii trataţi cu Cerliponasum alfa au fost observate cazuri de apariţie a unor infecţii asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, inclusiv infecţii subclinice şi meningită. Meningita poate să prezinte următoarele simptome: febră, cefalee, rigiditate la nivelul gâtului, fotosensibilitate, greaţă, vărsături şi modificări ale stării mentale. Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit. În studiile clinice, au fost administrate antibiotice, dispozitivul de acces intracerebroventricular a fost înlocuit, iar tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost continuat.

Înainte de fiecare perfuzie, profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să verifice integritatea pielii la nivelul scalpului pentru a se asigura că dispozitivul de acces intracerebroventricular nu este compromis.

Printre semnele frecvente ale scurgerilor la nivelul dispozitivului şi ale funcţionării incorecte a dispozitivului se numără inflamare, eritem la nivelul scalpului, extravazarea lichidului sau o protuberanţă pe scalp în jurul sau deasupra dispozitivului de acces intracerebroventricular. Totuşi, aceste semne pot să apară şi în contextul infecţiilor asociate cu dispozitivul.

Locul administrării perfuziei trebuie examinat şi permeabilitatea dispozitivului trebuie verificată pentru a se depista dacă există scurgeri la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular şi/sau dacă acest dispozitiv funcţionează incorect, înainte de iniţierea perfuziei cu Cerliponasum alfa (vezi **Doze şi mod de administrare** şi **Contraindicaţii**). Semnele şi simptomele infecţiilor asociate cu dispozitivul pot să nu fie evidente, fapt pentru care probe de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit. Pentru confirmarea integrităţii dispozitivului, ar putea fi necesară consultarea cu un medic neurochirurg. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care dispozitivul nu mai funcţionează corect şi poate fi necesară înlocuirea dispozitivului de acces înainte de administrarea perfuziilor următoare.

După perioade îndelungate de utilizare apare degradarea materialelor rezervorului dispozitivului de acces intracerebroventricular, în conformitate cu rezultatele preliminare ale testelor realizate în laborator şi conform observaţiilor din studiile clinice, la aproximativ 4 ani de utilizare.

Înlocuirea dispozitivelor de acces trebuie avută în vedere înainte de sfârşitul perioadei de 4 ani de administrare regulată a Cerliponasum alfa şi, în orice caz, trebuie să se garanteze întotdeauna că dispozitivul de acces intracerebroventricular se utilizează în conformitate cu prevederile producătorului dispozitivului medical respectiv.

În cazul în care apar complicaţii asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, consultaţi recomandările producătorului pentru mai multe instrucţiuni.

Se impune prudenţă în cazul pacienţilor predispuşi la complicaţii în urma administrării medicamentului intracerebroventricular, inclusiv pacienţii cu hidrocefalie obstructivă.

V. Monitorizarea tratamentului

Monitorizare clinică şi paraclinică

Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de iniţierea perfuziei, periodic pe parcursul administrării perfuziei şi după terminarea perfuziei, în cadrul unei unităţi de asistenţă medicală. După terminarea perfuziei, starea pacientului trebuie evaluată clinic şi ar putea fi necesară menţinerea sub observaţie pentru perioade mai îndelungate de timp dacă este clinic indicat, în special în cazul pacienţilor cu vârsta sub 3 ani.

Monitorizarea prin electrocardiogramă (ECG) în perioada administrării perfuziei trebuie realizată în cazul pacienţilor cu antecedente de bradicardie, tulburare de conducere sau cu o afecţiune cardiacă structurală, deoarece unii pacienţi cu LCN2 ar putea dezvolta tulburări de conducere sau boli cardiace. La pacienţii cardiaci obişnuiţi, este necesar să se efectueze evaluări periodice prin ECG în 12 derivaţii o dată la 6 luni.

Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecţii subclinice asociate cu dispozitivul folosit (vezi **Doze şi mod de administrare**).

Tabel 2: Scala de evaluare clinică a LCN2

Domeniul	Scorul	Evaluarea
Funcţia	3	În mare parte mers obişnuit. Fără ataxie proeminentă, fără căderi patologice.

motorie	2	Mers independent, definit prin capacitatea de a merge fără sprijin timp de 10 paşi. Va manifesta instabilitate evidentă şi poate avea căderi intermitente.
	1	Necesită ajutor din exterior pentru a merge, sau poate doar să se târască.
	0	Nu mai poate să meargă sau să se târască.
Funcţia de limbaj	3	În aparenţă limbaj normal. Inteligibil şi în mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă încă niciun declin.
	2	Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele cuvinte inteligibile, poate forma propoziţii scurte pentru a transmite înţelesuri, solicitări sau nevoi. Acest scor semnifică un declin faţă de un nivel anterior de abilitate(de la nivelul maxim individual atins de copil).
	1	Dificil de înţeles. Puţine cuvinte inteligibile.
	0	Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile

Copii şi adolescenţi

În momentul iniţierii tratamentului, nu au existat în studiile clinice pacienţi cu o evoluţie avansată a bolii şi nu sunt disponibile date clinice în cazul copiilor cu vârste < 2 ani. Pacienţii cu o afecţiune LCN2 avansată şi nou născuţii ar putea prezenta o integritate diminuată a barierei hematoencefalice. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri potenţial crescute la medicament asupra sistemului periferic.

Reacţie anafilactică

Nu au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică în urma utilizării Cerliponasum alfa în studiile clinice; cu toate acestea, riscul de reacţie anafilactică nu poate fi exclus. Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să aibă în vedere următoarele simptome posibile ale unei reacţii anafilactice: urticarie generalizată, prurit sau congestionare, inflamarea buzelor, a limbii şi/sau a uvulei, dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie, hipotonie, sincopă sau incontinenţă. Ca măsură de precauţie, în timpul administrării trebuie să existe un suport medical corespunzător în apropiere, pregătit pentru utilizare. Dacă se produce o reacţie anafilactică, este necesar să se acţioneze cu prudenţă în momentul reluării administrării.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine 44 mg de sodiu per flacon de Cerliponasum alfa şi de soluţie de spălare. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienţilor cu un aport de sodiu controlat în regimul alimentar.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Cerliponaza alfa este o proteină umană recombinantă, iar expunerea sistemică este limitată datorită administrării pe cale intracerebroventriculară, prin urmare este puţin probabil să se producă interacţiuni între cerliponaza alfa şi medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Nu există date disponibile referitoare la utilizarea Cerliponasum alfa la femeile gravide. În timpul tratamentului, alăptarea trebuie întreruptă.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu cerliponază alfa, nici la animale nici la om.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectul Cerliponasum alfa asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

VI. Întreruperea tratamentului

• În cazul în care apar reacţii alergice care pot pune viaţa în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, iar reacţiile continuă să apară atunci când se administrează din nou cerliponază alfa.

• Dacă pacientul are un dispozitiv implantat pentru drenarea lichidului acumulat în exces în zona creierului.

• Dacă pacientul prezintă la momentul administrării semne ale unei infecţii asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Se poate decide continuarea tratamentului după rezolvarea infecţiei sau problemelor asociate cu dispozitivul.

Reacţii adverse posibile

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- febră
- vărsături
- stare de iritabilitate
- convulsii (crize)
- reacţii în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, precum urticarie, mâncărimi sau congestionare, umflarea buzelor, a limbii şi/sau a gâtului, scurtarea respiraţiei, răguşeală, învineţirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leşin sau incontinenţă

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- infecţii bacteriene asociate cu dispozitivul
- încetinirea bătăilor inimii
- dispozitivul nu funcţionează în mod corect din cauza unui blocaj detectat în timpul pregătirii pentru infuzie

Frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată după datele disponibile)
- dispozitivul este dislocat şi nu funcţionează în mod corect în timpul pregătirii pentru infuzie
- inflamare a creierului din cauza unei infecţii asociate cu dispozitivul

Acest medicament poate cauza şi alte reacţii adverse:

Reacţii adverse foarte frecvente:
- durere de cap
- nivel crescut sau scăzut al proteinelor în lichidul din jurul creierului
- rezultate anormale ale activităţii electrice a inimii (ECG)
- celule mărite în lichidul spinal, detectate prin monitorizarea de laborator
- infecţii ale nasului sau gâtului (răceală)
- probleme cu acul (acul de perfuzie cade din dispozitivul implantat)

Reacţii adverse frecvente:
- durere
- erupţie trecătoare pe piele
- urticarie
- "căderea în faţă" a capului (astfel că bărbia aproape că atinge pieptul)
- durere de stomac
- scurgeri ale dispozitivului
- vezicule apărute în gură sau pe limbă
- umflarea sau înroşirea pleoapelor şi a albului ochilor
- stare de nervozitate
- tulburare la stomac sau în intestine

Raportarea reacţiilor adverse

Este necesară raportarea oricărei reacţii adverse, inclusive reacţii adverse nemenţionate în acest protocol.

Reacţiile adverse se raportează direct prin intermediul sistemului naţional de raportare.

VII. Prescriptori

Medici specialişti în neurologie pediatrică din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 45, cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE

I. Indicaţii terapeutice

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficienţa de carbamil-fosfat-sintetază (CPS1), ornithin-transcarbamilază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liaza (ASL), arginaza 1 (ARG1), N-acetilglutamat-sintaza (NAGS) asociată cu deficitul în N-acetil-glutamat (NAG), activator esenţial al CPS1 şi al transportorului mitocondrial de ornitină/citrulina (ORNT1).

Doze şi mod de administrare

Doza totală zilnică de fenilbutirat de sodiu utilizată în practica clinică este de:

• 450 - 600 mg/kg/zi la copii cu greutate sub 20 kg.

• 9,9 - 13,0 g/m^2/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenţi şi adulţi.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării.

II. Criterii de tratament

Diagnosticul unei tulburări a ciclului ureic are drept criteriu esenţial hiperamoniemia.

Diagnosticul acestor deficienţe este suspectat clinic la nou născut, după introducerea alimentaţiei proteice şi se manifestă prin refuzul alimentaţiei, vărsături, tahipnee, letargie, convulsii, comă. La sugar şi copilul mic, manifestările clinice obişnuite sunt: vărsăturile, confuzia mentală, ataxia, agitaţia, iritabilitatea, alternând cu perioade de lentoare, letargie, somnolenţă, comă. Diagnosticul clinic este susţinut de testarea aminoacizilor plasmatici şi urinari. Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică moleculară (punerea în evidenta a mutaţiei specifice fiecărei deficiente).

Tratamentul este indicat în toate formele cu debut neonatal (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viaţă) şi, de asemenea, la pacienţii cu debut tardiv al bolii (deficit enzimatic parţial, manifestat după prima lună de viaţă).

Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat în echipă multidisciplinară (neonatolog, genetician, pediatru, neurolog, biochimist, farmacist, nutriţionist).

Utilizarea Natrii Phenylbutyrate sub formă de comprimate este indicată la adulţii şi la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copiii care nu sunt capabili să înghită comprimate şi pentru pacienţii cu disfagie.

III. Monitorizare terapeutică: concentraţiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esenţiali (în special aminoacizi cu lanţ ramificat), carnitină şi proteine serice trebuie menţinute în limite normale.

Glutamina plasmatică trebuie menţinută la niveluri mai mici de 1000 μmol/l.

Abordarea terapeutică nutriţională: tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conţinut redus de proteine şi în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esenţiali şi de carnitină.

La pacienţii diagnosticaţi cu deficit neonatal de carbamil-fosfatază sau ornitin-transcarbamilază este necesară suplimentarea cu citrulină sau arginină în doze de 0,17 g/kg/zi sau 3,8 g/m^2/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m^2/zi este necesară la pacienţii diagnosticaţi cu deficit de ASS sau ASL.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantităţi egale şi administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate trebuie administrate cu cantităţi mari de apă.

În timpul tratamentului se vor urmări atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale şi fosfatului.
- creşteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului şi sodiului.
- creştere ponderală.

IV. Contraindicaţii

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienţii cu disfagie datorită riscului potenţial de ulceraţie esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conţine 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenţi cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecinţă Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă sau insuficienţă renală gravă, şi în stările clinice în care apar retenţie de sodiu şi edeme.

Deoarece metabolismul şi excreţia fenilbutiratului de sodiu se desfăşoară la nivelul ficatului şi rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreţia renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienţi, chiar şi în timpul terapiei.

Natrii Phenylbutyrate nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgenţă medicală.

VI. Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreţia renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol şi valproat.

Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentraţiile amoniacului plasmatic.

Se recomandă controlul mai frecvent al concentraţiilor plasmatice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

VII. Reacţii adverse

Tulburări hematologice şi limfatice
Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie
Mai puţin frecvente: anemie aplastică, echimoză
Tulburări metabolice şi de nutriţie
Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetenţă
Tulburări psihice
Frecvente: depresie, irascibilitate
Tulburări ale sistemului nervos
Frecvente: sincopă, cefalee
Tulburări cardiace
Frecvente: edem
Mai puţin frecvente: aritmie
Tulburări gastro-intestinale
Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greaţă, constipaţie, disgeuzie
Mai puţin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Frecvente: erupţii cutanate, mirosul anormal al pielii
Tulburări renale şi ale căilor urinare
Frecvente: acidoza tubulară renală
Tulburări ale aparatului genital şi sânului
Foarte frecvente: amenoree, menstruaţie neregulată

VIII. Durata tratamentului

Tratamentul cronic cu fenilbutirat de sodiu trebuie administrat toată viaţa (sau până la realizarea transplantului de ficat).

Întreruperea tratamentului se face numai în situaţia în care apar reacţii adverse severe.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea endocrinologie şi pediatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 46, cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM

I. Definiţie

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) şi retard de creştere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:
- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizata 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific al bolii Gaucher include terapia de substituţie enzimatica (TSE) şi terapia de reducere a substratului (TRS) şi este necesar toata viata. În ţara noastră, sunt disponibile în prezent doua medicamente încadrate în prima categorie TSE (Imiglucerasum şi Velaglucerase) care se administrează intravenos şi alte doua din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat şi Miglustatum), care se administrează per oral.

Tratamentul de substituţie enzimatică constituie opţiunea standard pentru pacienţii care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netrataţi anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienţi cu vârsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1, forma uşoară sau medie care nu pot fi supuşi terapiei de substituţie enzimatica (au contraindicaţii la TSE). În această situaţie Miglustatum trebuie evaluat comparativ (din punct de vedere al raportului beneficii vs. riscul efectelor adverse) cu Eliglustat (celălalt medicament din categoria TRS, disponibil în România), decizând în consecinţă. Înainte de iniţierea tratamentului pacienţii trebuie reevaluaţi conform tabelului nr. 1.

Tabelul 1

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**)	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vieţii
- Hemoleucogramă: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite - Markeri Biochimici*) Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1]) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta - Analiza mutaţiilor - Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă şi indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina - Evaluări metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritină - Teste opţionale: imunoglobuline cantitativ capacitate totală de legare a Fe, Vit. B12	1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric) 2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric)	1. IRM***) (secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral) 2. Rgr. - femur (AP-bilateral) - coloană vertebrală (LL) 3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural bilateral)	1. ECG 2. Rx. toracic 3.Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida - PSDV-) pentru pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani.	SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)

Evaluare la stabilirea diagnosticului

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii

***)** unul dintre cele trei teste

****)** organomegalia se va exprima atât în cm^3 cât şi în multiplu faţă de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splină = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

*****)** IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustatum numai pacienţii adulţi cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, uşoară sau moderată şi nu pot fi supuşi terapiei de substituţie enzimatică (au contraindicaţii):

1. Creştere viscerală:

a) Splenomegalie: ≤ 5 MN*) (forma uşoară); > 5 → ≤ 15 MN*) (forma medie)

b) Hepatomegalie: ≤ 1,25 MN*) (forma uşoară); >1,25 → ≤ cu 2,5 MN*) (forma medie)

_____

*) Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicaţia menţionată sub tabele.

2. Citopenie:

a) Hb scăzută (anemie datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze) - < 12 g/dl → ≥ 10 g/dl (forme uşoare); < 10 g/dl → ≥ 9 g/dl (forme medii)

b) Trombocite < 150000/mmc → ≥ 120000/mmc (forme uşoare); < 120000/mmc → ≥ 60000/mmc (forme medii)

3. Boală osoasă uşoară/moderată definită prin: dureri osoase (dacă se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulara.

III. Criterii de excludere a pacienţilor

1. Hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
2. Insuficienţă renală severă (clearance-ul la creatininei < 30 ml/min şi 1,73 m^2)
3. Insuficienţă hepatică
4. Sarcină şi alăptare

IV. Schema terapeutică

Tratamentul de substituţie enzimatică constituie opţiunea standard pentru care pacienţii care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netrataţi anterior. Pacienţii care au contraindicaţii la terapia de substituţie enzimatică sau la care terapia de substituţie enzimatică nu a demonstrat îmbunătăţirea statusul clinic pot fi trataţi cu Miglustatum în doze de 100 mg de trei ori pe zi.

La unii pacienţi poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei şi la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50 - 70 ml/minut şi 1,73 m^2, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienţii cu un clearance al creatininei ajustat la 30 - 50 ml/minut şi 1,73 m^2 administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea pacienţilor

"Intervalele monitorizarea a pacienţilor cu boală Gaucher tip I uşoară sau moderată se vor efectua conform tabelului nr. II se vor avea în vedere următoarele obiective:

1. Anemia:
- hemoglobina trebuie să crească:
  - ≥ 11 g/dl (la femei);
  - ≥ 12 g/dl (la bărbaţi)

2. Trombocitopenia:
- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească:
  - de cel puţin 1,5 ori (la pacienţii nesplenectomizaţi);
  - la valori normale (la pacienţii splenectomizaţi)

3. Hepatomegalia
- obţinerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N_1)

4. Splenomegalia
- obţinerea unui volum splenic ≤ 2 - 8 x N_2)

5. Dureri osoase
- absente

6. Crize osoase
- absente

7. Ameliorare netă a calităţii vieţii

Notă:
1) multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100
2) multiplu vs normal MN (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

Tabelul II
Evaluare în cursul monitorizării

Parametru	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 - 24 luni
Hemoleucograma		
Hb	X	X
Nr. Trombocite	X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc[1]) ACE Fosfataza acida tartrat rezistentă		X (oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*)		
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X
Volumul Hepatic (IRM/CT volumetric)		X
Evaluarea bolii osoase		
1. IRM **)(secţiuni coronale; T1 şi T2) a întregului femur (bilateral)		X
2. Rgr.: - femur (AP- bilateral) - coloană vertebrală (LL)		X X X
3. DEXA (de coloană lombară şi de col femural)		X
Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV		X
Teste bio-umorale***)	X	
Calitatea vieţii		
SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcţional şi stare de bine)		X

[1]) markeri sensibili ai activităţii bolii
*) organomegalia se va exprima atât în cm^3 cât şi în multiplu faţă de valoarea normală (MN) corespunzătoare pacientului: pentru ficat = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100; pentru splina = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100
**) IRM osos va preciza prezenţa şi localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.
***) A se vedea în tabelul nr. I

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului
1. Eventualele efecte adverse ale terapiei care împiedică pacientul să continue tratamentul:
- diaree (raportata la 80% dintre pacienţi), flatulenţă şi dureri abdominale.
- tremor (raportat la 37% dintre pacienţi)
- scădere în greutate (raportata la 8% dintre pacienţi).
2. Evoluţie nefavorabilă a bolii sub tratament
3. Lipsa de complianţă la tratament.
În situaţia întreruperii tratamentului cu Miglustatum se va avea în vedere tratamentul cu Eligustat.
VII. Prescriptori
Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ:
Monitorizarea pacienţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenta - Clinica Medicala II - din Cluj.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 47, cod (A16AX07): DCI PLERIXAFOR

Indicaţie
În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creşterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienţii cu limfom şi mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.
Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Doza recomandată de plerixafor este de 0,24 mg/kg şi zi. Trebuie administrată prin injecţie subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de iniţierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creşterea expunerii odată cu creşterea greutăţii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depăşească 40 mg pe zi.
Se administrează timp de 2 - 4 (şi până la 7) zile consecutive.
Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
• Efecte hematologice
- **Hiperleucocitoză**
Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF creşte numărul de leucocite circulante, precum şi populaţiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienţii cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste 50 x 10^9/l trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.
- **Trombocitopenie**
Trombocitopenia este o complicaţie cunoscută a aferezei şi a fost observată la pacienţii trataţi cu plerixafor.
Numărul de plachete trebuie monitorizat la toţi pacienţii trataţi şi supuşi aferezei.
• Reacţii alergice
Plerixafor a fost mai puţin frecvent asociat cu potenţiale reacţii sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacţie periorbitară, dispnee sau hipoxie. Simptomele au răspuns la tratament (de exemplu cu antihistaminice, corticosteroizi, hidratare sau oxigen suplimentar) sau s-au remis spontan.
Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.
• Reacţii vasovagale
După injectarea subcutanată, pot apărea reacţii vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică şi/sau sincopă.
Trebuie luate măsuri de precauţie adecvate din cauza riscului de apariţie a acestor reacţii.
• Splenomegalie
Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariţiei foarte rare a rupturilor de splină după administrarea de G-CSF, persoanele tratate cu plerixafor în asociere cu G-CSF, care raportează dureri abdominale superioare stângi şi/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrităţii splinei.
• Sodiu
Mozobil conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conţine sodiu".
Criterii de excludere din tratament
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
Prescriptori: medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 48, cod (A16AX07S): DCI SAPROPTERINUM

Criterii de includere:
- Pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.
- Pacienţi adulţi, adolescent şi copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu

deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificaţi că răspund la un astfel de tratament.

TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament)

În timpul administrării sapropterinei, este necesară monitorizarea activă a ingestiei de fenilalanină din dietă, precum şi a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentraţiei plasmatice de fenilalanină şi echilibrul nutriţional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecţiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

FCU

Doza de iniţiere a tratamentului cu sapropterina la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 şi 20 mg/kg/zi, pentru a obţine şi menţine concentraţiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

Deficitul de BH4

Doza de iniţiere a tratamentului la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu deficit de BH4 este de 2 până la 5 mg/kg greutate corporală, o dată pe zi. Doza poate fi ajustată până la 20 mg/kg şi zi.

Ajustarea dozei

Doza zilnică calculată pe baza greutăţii corporale trebuie rotunjită până la cel mai apropiat multiplu de 100.

De exemplu, o doză zilnică calculată de 401 mg până la 450 mg trebuie rotunjită descrescător la 400 mg. O doză calculată de 451 mg până la 499 mg trebuie rotunjită crescător până la 500 mg.

Este posibil să fie necesar să se împartă doza zilnică totală în 2 sau 3 prize, repartizate de-a lungul zilei, pentru a optimiza efectul terapeutic.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Concentraţiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de iniţiere recomandată şi săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere ≥ 30% a concentraţiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentraţiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienţii care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie consideraţi ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentraţiilor plasmatice de fenilalanină şi tirozină, a aportului nutriţional şi a dezvoltării psihomotorii).

Criterii de excludere

- non-responsivi
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Prescriptori: medici din specialitatea diabet, nutriţie şi boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unităţile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 49, cod (A16AX10): DCI ELIGLUSTAT

Indicaţii: tratamentul de lungă durată la pacienţii adulţi (≥ 18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime (β-glucocerebrozidaza), deficit datorat unor mutaţii la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrozidelor, substanţe de natură lipidică care se acumulează în celule macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină şi oase.

Diagnosticul specific de boală Gaucher se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglustat pacienţii adulţi (> 18 ani) cu diagnostic documentat **(specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenţi (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienţii care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:

a) Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b) Trombocite < 60.000/mmc sau

c) Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecţie

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienţii care au primit anterior tratament specific de substituţie enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezenţa a cel puţin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creştere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă

2. Citopenie:

a) Hb: normal sau scăzută < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher şi nu unor alte cauze)

b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)

c) Neutropenie (< 500/mmc): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecţie (absentă sau prezentă)

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

Iniţierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de iniţierea tratamentului cu eliglustat, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENŢILOR CU BOALĂ GAUCHER

Doze

• La metabolizatorii intermediari (MI) şi la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată de două ori pe zi.

• La metabolizatorii lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglustat, administrată o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

Contraindicaţii:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Pacienţi care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A şi pacienţi care sunt metabolizatori lenţi (ML) prin intermediul CYP2D6 şi utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situaţii determină concentraţii plasmatice semnificativ crescute de eliglustat.

Atenţionări speciale:

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) şi metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienţii care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

2. Pacienţi cu insuficienţă hepatică. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

3. Pacienţi cu insuficienţă renală. Eliglustat nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă renală. Prin urmare,

nu se poate face nicio recomandare privind doza.

4. Pacienţi vârstnici (≥ 65 ani). În studiile clinice au fost înrolaţi un număr limitat de pacienţi cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu s-au observat diferenţe semnificative între profilurile de eficacitate şi siguranţă ale pacienţilor vârstnici şi ale pacienţilor tineri.

5. Pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglustat la pacienţii cu afecţiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează că eliglustatul poate provoca prelungirea uşoară a intervalelor pe ECG la concentraţii plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglustat trebuie evitată la pacienţii cu afecţiuni cardiace (insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit şi în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) şi clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina şi alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglustat în cursul sarcinii şi al alăptării.

C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENŢII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT

Anumiţi pacienţi netrataţi anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puţin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La aceşti pacienţi, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienţii cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituţie enzimatică la eliglustat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcţie de toţi parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii.

Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituţie enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

Reacţii adverse

Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare şi tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacţie adversă la eliglustat este diareea. Reacţia adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENŢILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianţă la tratament;

2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, necesitatea utilizării unor medicaţii concomitente contraindicate

Prescriptori: Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Cluj pentru copii şi în Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

Boala Fabry este o afecţiune rară, progresivă, multisistemică, gravă şi extrem de debilitantă, punând în pericol viaţa. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbaţii şi femeile.

Mutaţiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activităţii alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele şi ţesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea şi mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutaţii ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa- Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme uşoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbaţii hemizigoţi) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eşecul organic. Insuficienţa renală în stadiu terminal şi complicaţiile cardio-cerebrovasculare pot pune viaţa în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncţii tubulare, insuficienţă renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranţă la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, greţuri, vomă, saţietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncţie ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacităţi corneene (cornea verticillata), cristaliniene, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activităţii enzimatice sau chiar absenţa acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutaţiilor. O menţiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutaţiilor în vederea precizării stării de purtător.

- **subiecţi de sex masculin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite.
- **subiecţi de sex feminin:** nivel scăzut al activităţii α-galactozidazei A în plasmă şi leucocite şi/sau mutaţie la nivelul genei GLA ce codifică α-galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienţii cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").

II. Indicaţiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):

Migalastatul este un şaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv şi reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutaţii sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic şi uşurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabileşte activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 şi a substraturilor asociate.

Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulţilor şi adolescenţilor în vârstă de cel puţin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) şi care prezintă o mutaţie sensibilă ("amenable mutation").

Mutaţiile genei GLA sensibile şi non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutaţiile genei GLA sunt disponibile şi furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menţionate privind nucleotidele reprezintă modificări potenţiale ale secvenţei ADN, care determină mutaţia la nivelul aminoacizilor. Mutaţia la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenţei proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilităţii la tratament:

• Dacă o dublă mutaţie este prezentă în acelaşi cromozom (la bărbaţi şi femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutaţie este înscrisă ca menţiune separată;

• Dacă o dublă mutaţie este prezentă în doi cromozomi diferiţi (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutaţiile individuale este sensibilă.

III. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

• **ameliorarea simptomatologiei şi**
• **prevenirea complicaţiilor tardive ale bolii Fabry.**
• **Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcţia renală:**
În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituţie enzimatică), funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE şi în faza de extensie deschisă: **Funcţia renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.**
• **Rezultatele privind funcţia cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**
După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.
• Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE şi în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentraţiilor plasmatice de lyso-Gb3 şi ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstiţiale renale la pacienţii cu mutaţii sensibile.
• Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentraţiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale şi, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**
• Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace şi cerebrovasculare sau deces, a evidenţiat o frecvenţă a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
• Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul iniţial la luna 6, în ceea ce priveşte diareea, precum şi cu ameliorări în ceea ce priveşte refluxul la pacienţii care prezentau simptome la momentul iniţial.
• Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienţii trecuţi de la tratament anterior cu TSE. La pacienţii netrataţi anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătăţiri semnificative în domeniile vitalităţii şi sănătăţii generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienţii cu boală Fabry
Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de cel puţin 12 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeaşi oră.
Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi şi la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.
Mod de administrare migalastat: expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente **cu cel puţin 2 ore înainte şi 2 ore după administrarea** migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeaşi oră. Capsulele trebuie înghiţite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.
Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieţii.

V. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)
• Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei renale, a parametrilor ecocardiografici şi a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienţii care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuţi la acest tratament.
• În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.
• Reacţii adverse severe la medicament
Contraindicaţii:
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- pacienţi cu mutaţii non-sensibile.
- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
- pacienţii cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m^2.
- adolescenţi cu vârsta ≥12 ani - <18 ani şi greutate < 45 kg*)

*) criteriu de temporizare a iniţierii tratamentului, până la atingerea greutăţii de 45 kg

VI. Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boala Fabry la iniţierea şi pe parcursul terapiei cu migalastat

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza şi ex. clinic obiectiv (greutate, înălţime) Pedigree-ul clinic	iniţial iniţial iniţial iniţial, la fiecare 6 luni*) iniţial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/ creatininurie din probă random Rata filtrării glomerulare (cl. creatininic) Dializă, transplant (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie Monitorizare Holter, coronarografie Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficienţă cardiacă congestivă (da/nu) Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 luni la pacienţi ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienţi > 35 ani*) Suspiciune aritmii, respectiv, angor Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) Toleranţa la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu) Accident vascular cerebral ischemic (da/nu) Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 24 - 36 luni*)

Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)	Iniţial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucţie bronşică (da/nu) Fumat (da/nu) Spirometrie	Iniţial, la fiecare 6 luni Iniţial, la fiecare 6 luni iniţial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	iniţial, anual dacă există tortuozităţi ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	iniţial, anual iniţial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici antiagalsidasum beta	Iniţial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la iniţierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieţii	Chestionar "Inventar sumar al durerii" Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*) Iniţial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

Evaluarea şi monitorizarea pacienţilor cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor şi mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.

VII. Măsuri terapeutice adjuvante şi preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant şi profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficienţă cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocanţi ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncţiei endoteliale şi a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase şi acroparestezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanţelor care provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbaţi > 30 ani şi femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracţionate; metoclopramid

VIII. Prescriptori

Medicii din specialităţile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie şi pediatrie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenţia Comisiei Naţionale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry
- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidenţă din .....
Număr dosar/
Pacient
Nume ..... Prenume .....
Data naşterii ..... CNP .....
Adresa .....
Telefon .....
Casa de Asigurări de Sănătate .....
Medic curant
Nume ..... Prenume ..... CNP .....
Parafa şi semnătura .....
Specialitatea .....
Unitatea sanitară .....
1. Solicitare:
Iniţială: Da Nu
În continuare: Da Nu
Doza de Migalastatul recomandată .....
2. Date clinice
Talia ..... (cm)
Greutatea ..... (Kg)
Data debutului clinic .....
Data confirmării diagnosticului .....
Metoda de diagnostic utilizată:
- determinarea activităţii alfa-galactozidazei plasmatice şi leucocitare - valori ...../(valori de referinţă ale laboratorului .....)
Se anexează în copie buletinul de analiză)
- Analiza ADN: mutaţia identificată .....
Se anexează în copie buletinul de analiză)
3. Evaluarea renală
Data .....
Creatinina serică .....

Uree serică .....
Proteinurie .....
Creatininurie .....
Clearance creatininic .....
Dializă Da Nu
Transplant renal Da Nu
4. Evaluarea cardiovasculară
Data .....
Tensiunea arterială .....
Cardiomiopatie hipertrofică Da Nu
Aritmii Da Nu
Angor Da Nu
Infarct miocardic Da Nu
Insuficienţă cardiacă congestivă Da Nu
Electrocardiogramă Da Nu
Ecocardiografie Da Nu
Investigaţii/intervenţii cardiace semnificative Da Nu
5. Evaluarea neurologică
Data .....
Perspiraţie (normală, hipohidroză, anhidroză) .....
Toleranţa la căldură/frig .....
Durere cronică/acută .....
Tratament antialgic .....
Depresie Da Nu
Accident vascular cerebral Da Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor Da Nu
Examinare imagistică cerebrală Da Nu
6. Evaluare ORL
Data .....
Hipoacuzie/Surditate Da Nu
Acufene Da Nu
Vertij Da Nu
Audiograma Da Nu
7. Evaluare gastroenterologică
Data .....
Dureri abdominale Da Nu
Diaree Da Nu
8. Evaluare dermatologică
Data .....
Angiokeratoame (prezenţă, evoluţie)
9. Evaluare respiratorie
Data .....
Tuse Da Nu
Sindrom de obstrucţie bronşică Da Nu
Spirometrie Da Nu
10. Evaluare oftalmologiei
Data .....
Acuitate vizuală Da Nu
Oftalmoscopie Da Nu
Ex. biomicroscopic Da Nu
11. Durere/calitatea vieţii (chestionare)
Data completării .....
Chestionar "Inventar sumar al durerii"
Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)
Chestionar PedsQL (copii)
12. Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări) .....
13. Alte afecţiuni (în afară de boala Fabry) .....
....
14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esenţiale privind istoricul şi evoluţia bolii la pacientul respectiv
....
....
15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:
Migalastatul
Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeaşi oră, conform Indicaţiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) şi anexa 1.
Perioada de tratament recomandată: în funcţie de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viaţa.
Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.
16. Alte observaţii referitoare la tratament
.....

Semnătura şi parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADULT

Subsemnatul ....., CNP ....., domiciliat în ....., telefon ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume pacient,
Semnătura,

Nume prenume medic curant,
Semnătura,
Data .....

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT ADOLESCENT (12 - 18 ani)

Subsemnatul

Adolescentul: .....
CNP adolescent: .....
Subsemnaţii .....,
CNP: .....
CNP: .....
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Cu domiciliul în ....., telefon ..... în calitate de reprezentant legal al adolescentului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările şi complicaţiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale şi prevenirea complicaţiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeaşi oră, pe termen nelimitat, precum şi în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu stricteţe toate prescripţiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul şi măsurile adjuvante şi profilactice.

Mă angajez să respect cu stricteţe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum şi cu condiţionările aferente menţionate mai sus.

Nume prenume (părinţi sau aparţinători)
Semnătura,

Nume prenume adolescent (în vârsta de 12 - 18 ani)
(facultativ)

Nume prenume medic curant,
Semnătura,

Data .....

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM

I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Pacienţi cu vârsta > 18 ani, cu una din următoarele condiţii patologice:

- Pacienţi cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienţi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienţi cu SCA la care este necesară reducerea în intensitate a tratamentului cu inhibitori de P2Y12;
- Pacienţi cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită
- Pacienţi care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcţie de subtipul de accident vascular cerebral);
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut şi un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienţi cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puţin şi boala coronariană documentată clinic şi/sau boala arterială periferică documentată clinic - situaţie în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenţie, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienţi cu proceduri intervenţionale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).
- La pacienţi cu fibrilaţie atrială fără proteze valvulare sau cu stenoză mitrală moderat-severă este de preferat administrarea DOAC faţă de VKA (din punct de vedere al siguranţei referitoare la riscul de sângerare). Anticoagularea dublă (DAT) cu un DOAC şi SAPT (de preferat clopidogrel) este recomandată ca strategie standard pentru o durată de până la 12 luni de tratament, după o scurtă durată (de până la 1 săptămână) de tratament antitrombotic triplu (TAT) (cu DOAC şi DAPT). Ajustarea regimului terapeutic se va face ţinând cont de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului.

Menţiune: la pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare pentru AVC ischemic/AIT:

- în cazul endarterectomiei - după prima lună de la procedură, neasociat cu aspirina (conform 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease, nivel de evidenţă B, clasa de recomandare 1);
- în cazul angioplastiei percutane cu implantare de stent pe arterele cervico-cerebrale (carotidă internă, subclavie, vertebrală) - pentru un minimum de 30 de zile, se va face o terapie antiagregantă plachetară dublă cu aspirină şi clopidogrel (nivel de evidenţă C, clasa de recomandare 1)
- Pacienţii cu alergie/intoleranţă la aspirină

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

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

La pacienţii cu sindrom coronarian acut sau cronic: (Ghidurile ESC actuale)

- **Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST** (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q simplu), tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat cu o doză de încărcare astfel:

• în cazul tratamentului conservator 300 mg
• în cazul tratamentului intervenţional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) iniţial o doză de 300 - 600 mg,
• după care continuat cu doza de clopidogrel de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg/zi) timp de minim 12 luni, apoi pe termen îndelungat cu SAPT ales în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;

- **Infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST**:

• în cazul tratamentului conservator fără strategie de reperfuzie clopidogrelul trebuie administrat în doză unică de 75 mg/zi timp de minim 12 luni.
• în cazul opţiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienţii cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS şi trombolitice;
• iar în cazul tratamentului endovascular prin angioplastie percutană se începe cu o doză de încărcare de 600 mg în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) timp de minim 12 luni după care se continuă tratamentul pe termen îndelungat cu aspirină 75 - 100 mg/zi în terapie unică;

- În **angina pectorală stabilă dacă se face tratament endovascular** cu angioplastie cu sau fără implantare de stent: o primă doză de încărcare 600 mg de clopidogrel în asociere cu AAS 150 - 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi (în asociere cu AAS 75 - 100 mg pe zi) pentru o durată de timp ajustată în funcţie de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;

La pacienţii cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie iniţiat fără doză de încărcare.

La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic

La pacienţii care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurenţe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja trataţi cu acid acetil-salicilic, sau cu intoleranţă la aspirină, Clopidogrelum va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situaţia în care aceşti pacienţi au comorbidităţi care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicaţie) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicaţie de revascularizare intervenţională, se poate prescrie combinaţia între Clopidogrelum 75 mg şi acid acetil-salicilic 75 - 100 mg/zi.

Pacienţii cu stenoze semnificative hemodinamic de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic şi clopidogrel 75 mg/zi **şi** imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună,

clopidogrelul se prescrie în doză de 75 mg.

La pacienţii la care s-a făcut o intervenţie de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) şi clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

Pacienţi adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:

- La pacienţii adulţi cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2 ≥ 4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS ≤ 3), trebuie administrate o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrate o dată pe zi şi AAS (75 mg - 100 mg o dată pe zi).
- Tratamentul cu clopidogrel şi AAS trebuie iniţiat în decurs de 24 ore de la eveniment şi continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.

La pacienţii cu boală arterială periferică dovedită doza zilnică de clopidogrel în prevenţie secundară este 75 mg.

III. Monitorizarea tratamentului

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

IV. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.
- Insuficienţă hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

V. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist (cardiologie, medicină internă, neurologie, chirurgie cardiovasculară, chirurgie vasculară), ulterior prescrierea va putea fi continuată pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 52, cod (B009N): DCI EPOETINUM BETA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoiză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.
2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:
   a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
   b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
   c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.
4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 53, cod (B010N): DCI EPOETINUM ALFA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoiză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Ţinta tratamentului

Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

Doze, cale de administrare

1. Doza iniţială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL şi de 100 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mare de 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, de trei ori pe săptămână.
2. Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:
   a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
   b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
   c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face de preferinţă pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.
4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori
Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 54, cod (B011N): DCI DARBEPOETINUM ALFA

Indicaţii
Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).
Tratament
Ţinta tratamentului
Ţinta tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 11 şi 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% şi a feritinei serice între 200 - 500 ng/mL.
Doze, cale de administrare
1. Doza iniţială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL şi 0,6 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb < 7 g/dL (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), administrată subcutanat sau intravenos, odată pe săptămână.
2. Ajustarea doze i se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:
a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;
c. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.
3. După atingerea Hb ţintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de iniţiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni.
4. Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.
Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:
a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum este mai mare de 13.5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.
Monitorizare
1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetin alfa.
Prescriptori
Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 55, cod (B014I): DCI SULODEXIDUM

Sulodexidul prezintă o acţiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât şi venos. De asemenea, acţiunea antitrombotică este susţinută de inhibarea aderării plachetare şi de activarea sistemului fibrinolitic tisular şi circulator. Sulodexide normalizează parametrii alteraţi ai vâscozităţii sanguine, această acţiune se manifestă în special prin scăderea concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.
I. Criterii de includere în tratamentul specific:
Sulodexide este indicat în:
- prevenţia şi stoparea complicaţiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică şi piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic şi se poate opri evoluţia retinopatiei şi nefropatiei diabetice,
- TVP (tromboza venoasă profundă) şi în prevenţia recurenţei TVP,
- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecţiunile vasculare şi progresia bolii vasculare, recurenţa unor episoade ischemice fatale şi nonfatale,
- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), şi în alte patologii care pot fi considerate ca o consecinţă a unui proces aterosclerotic,
- tratamentul simptomatic al claudicaţiei intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât şi în tratamentul unei leziuni ischemice,
- tratamentul insuficienţei cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice şi simptomele şi, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă..
Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variaţia eficacităţii sulodexide în relaţie cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârsta, sexul pacientului şi nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienţi.
II. Doze şi mod de administrare
Capsule moi: doza recomandată este de 250 - 500 ULS (1 - 2 capsule moi Sulodexide) de 2 ori pe zi.
Capsulele moi se administrează oral, la distanţă de mese.
Soluţie injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluţie injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.
În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluţia injectabilă Sulodexide şi, după 15 - 20 zile de tratament, să se continue cu capsule moi Sulodexide timp de 30 - 40 zile. Ciclul terapeutic complet se va repeta cel puţin de două ori pe an.
Doza şi frecvenţa administrării pot fi modificate la indicaţiile medicului.
Datorită toleranţei deosebite şi a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, faţă de dozele recomandate uzual.
Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecţiuni cronice şi de prevenţie a complicaţiilor diabetului.
III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Acţiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferenţa cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influenţată. Astfel că, în ciuda proprietăţilor antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral şi are un risc hemoragic redus comparativ cu alţi glicozaminogligani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina şi heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecinţă a unei interacţiuni mai reduse cu antitrombina III şi a inhibiţiei simultane a cofactorului II al heparinei, obţinându-se o inhibiţie semnificativă a trombinei cu o anti-coagulare sistemică minimă.
Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate şi terapia combinată cu medicamente potenţial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDS etc.) este sigură.
IV. Contraindicaţii
Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienţii produsului.
Diateză şi boli hemoragice.
V. Reacţii adverse
Conform sumarului caracteristicilor produsului reacţiile adverse apar ocazional:
Capsule moi: tulburări gastrointestinale cum sunt greaţă, vărsături şi epigastralgii.

Soluţie injectabilă: durere, senzaţie de arsură şi hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea tratamentului

Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care iniţiază tratamentul sunt toţi specialiştii care diagnosticheazăşi tratează boli vasculare cu risc de tromboză.

Continuarea tratamentului

Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima reţetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condiţiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM

I. Definiţia afecţiunii:

Hemofilia congenitală este o afecţiune hematologică, caracterizată prin absenţa unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin şi este întâlnită în toate clasele socio-economice, demografice sau etnice. În aproape o treime din cazurile de hemofilie nu există un istoric familial al bolii şi se presupune că este datorată unei mutaţii genetice spontane.

Incidenţa hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieţi nou-născuţi şi se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

Apariţia anticorpilor este una dintre **cele mai serioase complicaţii** ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii sunt anticorpi anti FVIII sau FIX, care reduc dramatic efectul hemostatic al concentratelor de FVIII sau FIX, astfel încât tratamentul devine ineficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală şi duc la creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

Deficienţa factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidenţa sa este estimată la 1 la 300.000 - 500.000. Este moştenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinţi trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbaţii şi femeile. Deficienţa congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viaţa în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central şi gastro-intestinale.

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafaţă a trombocitelor, GPIIb/IIIa (ITG αIIbβ3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor şi o retracţie redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă şi poate duce la episoade de sângerare letală.

II. Stadializarea afecţiunii:

Incidenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidenţa inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienţilor cu hemofilie şi inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienţilor fără inhibitori.

Fără acces la tratament, hemofilia este o afecţiune letală.

III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerării legată de proceduri invazive sau intervenţii chirurgicale la următoarele grupuri de pacienţi:

• pacienţi cu hemofilie ereditară şi valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB

• pacienţi cu hemofilie ereditară la care se aşteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX

• pacienţi cu hemofilie dobândită, indiferent de vârstă sau sex

• pacienţi cu deficit congenital de factor VII

• pacienţi cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu uşurinţă

IV. Tratament: (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut

Episoade de sângerări uşoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Iniţierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare uşoare sau moderate, musculare şi cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecţii a câte 90 µg/kg** administrate la intervale de trei ore; dacă este necesară continuarea tratamentului, poate fi administrată o doză suplimentară de 90 µg/kg;
- **o singură injecţie cu 270 µg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depăşească 24 de ore.

Episoade de sângerări severe

Doza iniţială recomandată este de 90 µg/kg şi poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienţilor trataţi în mod uzual. Dozele următoare variază în funcţie de tipul şi severitatea hemoragiei. Un episod hemoragic major poate fi tratat timp de 2 - 3 săptămâni sau mai mult, dacă se justifică din punct de vedere clinic.

Proceduri invazive/intervenţii chirurgicale

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de 2 - 3 săptămâni până la obţinerea vindecării.

Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulţii, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obţine concentraţii plasmatice similare celor de la adulţi.

b. Hemofilia dobândită

Doze şi intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza iniţială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul iniţial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obţinută hemostaza, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv, la fiecare 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

c. Deficit de factor VII

Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze. Intervalul de dozaj recomandat pentru adulţi şi copii în tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 µg/kg corp la fiecare 4 - 6 ore, până la obţinerea hemostazei. Doza şi frecvenţa administrării trebuie adaptate individual.

d. Trombastenia Glanzmann

Doze, intervalul de dozaj şi intervalul dintre doze. Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare şi pentru prevenirea sângerărilor la pacienţii care au suferit intervenţii chirurgicale sau proceduri invazive este de 90 µg (interval 80 - 120 µg)/kg corp la intervale de două ore (1,5 - 2,5 ore). Pentru a se asigura obţinerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puţin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienţii care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombastenia Glanzmann.

V. Monitorizarea tratamentului: (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) şi timpul de tromboplastină parţial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelaţie între TP, aPTT şi eficacitatea clinică a rFVIIa.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare, cum sunt intoleranţa la fructoză, sindromul de malabsorbţie a glucozei sau insuficienţa zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanţa activă, la excipienţi, sau la proteine de şoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicaţie la utilizarea NovoSeven.

- **reacţii adverse:**

Din experienţa acumulată după punerea pe piaţă a medicamentului, reacţiile adverse **sunt rare** (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate şi sisteme, frecvenţa raportărilor reacţiilor adverse după punerea pe piaţă a medicamentului, incluzând reacţiile grave şi mai puţin grave au inclus: reacţii alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienţii predispuşi la asemenea afecţiuni) etc.

- comorbidităţi

În stări patologice în care factorul tisular poate fi exprimat mai mult decât se consideră a fi normal, tratamentul cu NovoSeven ar putea asocia un risc potenţial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situaţii pot include pacienţi cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

- Nonresponderi

NovoSeven este tratamentul de elecţie pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacităţii sale crescute, debutului rapid de acţiune şi siguranţei virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 µg/kg şi de 90,5% pentru doza unică de 270 µg/kg.

Iniţierea precoce a tratamentului creşte eficacitatea NovoSeven.

- noncompliant - nu este cazul

Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg **creşte complianţa la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecţii duce şi la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

VII. Reluare tratament: (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatită cronică virală)

- nu este cazul

VIII. PRESCRIPTORI

- medici hematologi

- medici de specialitate cu competenţă în hematologie

- medici de specialitate anestezie şi terapie intensivă

- medici pediatri

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 57, cod (B016I): DCI DIOSMINUM

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE

- insuficienţă venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidală

II. TRATAMENT

A) Insuficienţă Venoasă Cronică în funcţie de stadiul bolii, după următorul protocol:

1. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C0s

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienţi fără semne palpabile sau vizibile de Insuficienţă Venoasă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzaţie de picior greu, senzaţie de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritaţi cutanate şi oricare alte simptome atribuabile Insuficienţă Venoasă Cronică.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică în funcţie de fiecare caz în parte.

2. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C1

Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienţi cu telangiectazii (venule intradermice confluate şi dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 şi 3 mm, tortuoase).

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

3. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C2

Descrierea pacienţilor conform clasificării CEAP revizuite: sunt pacienţi cu vene varicoase - dilataţii venoase subcutanate mai mari de 3 mm diametru în ortostatism. Acestea pot să implice vena safenă, venele tributare safenei sau venele non-safeniene. Au cel mai frecvent un aspect tortuos.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical*).

_____

*) Tehnica va fi selectată în funcţie de fiecare caz în parte şi în funcţie de dotarea şi experienţa centrului medical.

4. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C3

Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită: sunt pacienţi cu edeme - definite ca şi creşterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii şi ţesutului celular subcutanat, evidenţiabil clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior şi ulterior la nivelul întregului membru inferior.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

5. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4

Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:

C4a - pacienţi care prezintă:

- pigmentaţia - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă şi ulterior coapsă.
- Eczema: dermatită eritematoasă care se poate extinde la nivelul întregului membru inferior. De cele mai multe ori este localizată în apropierea varicelor dar poate apărea oriunde la nivelul membrului inferior. Este cel mai frecvent consecinţa Insuficienţei Venoase Cronice, dar poate să fie şi secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienţi care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii şi ţesutului celular subcutanat, asociată în unele cazuri cu contractură a tendonului Ahilean. Uneori este precedată de edem inflamator difuz, dureros. În acest stadiu pretează la diagnostic diferenţial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienţei Venoase Cronice foarte avansate.
- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluţie circumferenţială, înconjurate de capilare dilatate şi uneori de hiperpigmentare.

Modalităţi terapeutice:

- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2

tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte.

6. Pacienţi cu Insuficienţă Venoasă Cronică în stadiul CEAP C5,6

Definirea tipului de pacient conform cu clasificarea CEAP revizuită**:**

- **C5 - ulcer venos vindecat**
- **C6 - ulcer venos activ** - leziune ce afectează tegumentul în totalitate, cu lipsă de substanţă care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

Modalităţi terapeutice:
- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: combinaţie diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenţie elastică - în funcţie de fiecare caz în parte;
- tratament topic local*);
- tratament antibiotic sistemic**).

_____

*) Tratamentul topic local va fi ales în concordanţă cu fiecare caz în parte.

**) Tratamentul antibiotic local este de evitat datorită riscului de selectare a unei flore bacteriene rezistente sau plurirezistente la antibiotice. Se recomandă administrarea de antibiotice sistemice în prezenţa unor dovezi bacteriologice de infecţie tisulară cu streptococ beta-hemolitic.

B) Boala Hemoroidală

1. Atacul hemoroidal acut:

Descrierea pacientului cu episod hemoroidal acut: pacient cu sau fără antecedente de boală hemoroidală dar care prezintă: durere, prolaps anal, proctită şi sângerare, uneori însoţite de prurit anal.

Modalităţi terapeutice:
- schimbarea stilului de viaţă;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 6 tablete zilnic x 4 zile, apoi 4 tablete x 3 zile urmate de tratament de 2 tablete pe zi
- antialgice eventual tratament topic local
- tratamentul anemiei în cazul în care pierderea de sânge a fost importantă

2. Boala Hemoroidală Cronică

Descrierea pacientului: Pacient cu antecedente de episod hemoroidal dar care nu are în prezent simptome sau semne hemoroidale.

Modalităţi terapeutice:
- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

3. Managementul gravidelor cu Episod Acut Hemoroidal

Sarcina este un factor de risc pentru apariţia sau evoluţia Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

Modalităţi terapeutice:
- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

4. Managementul pacienţilor cu BH la care s-a efectuat hemoroidectomie

Pacientul cu Boală Hemoroidală la care s-a intervenit prin hemoroidectomie poate prezenta în unele cazuri sângerări şi dureri postoperatorii prelungite.

Modalităţi terapeutice:
- schimbarea stilului de viaţă şi a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

III. PRESCRIPTORI

Prescrierea este efectuată de către medici specialişti cardiologi, internişti, dermatologi, chirurgi şi medicii de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR

I. Indicaţii

DCI Ticagrelorum este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi cu:
- sindrom coronarian acut, trataţi prin proceduri intervenţionale percutane, numai după implantarea unei proteze endovasculare (stent) sau
- istoric de infarct miocardic (IM), tratat prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), cu risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, în continuarea tratamentului cu Brilique 90 mg sau alt inhibitor al receptorilor ADP sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

II. Criterii de includere

a) Vârstă peste 18 ani;

b) Pacienţi cu sindrom coronarian acut [angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)], trataţi prin proceduri intervenţionale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian);

c) Pacienţi cu istoric de IM, trataţi prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puţin un an şi risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

III. Contraindicaţii şi precauţii de administrare

a. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

b. Sângerare patologică activă;

c. Antecedente de hemoragii intracraniene;

d. Insuficienţă hepatică severă;

e. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir şi atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea marcată a expunerii la ticagrelor.

IV. Durata tratamentului

Tratamentul iniţiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepţia cazului în care întreruperea administrării este indicată clinic.

Tratamentul cu ticagrelor comprimate de 60 mg se administrează atunci când este necesară continuarea terapiei, după 12 luni, la pacienţii cu istoric de IM şi proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienţii cu boală multivasculară, cu diabet zaharat, cu boli cronice de rinichi, cu mai mult de 1 IM sau cu vârsta peste 65 ani). Durata recomandată a tratamentului cu ticagrelor comprimate de 60 mg este de până la 3 ani.

V. Tratament

După iniţierea cu o doză unică de încărcare de 180 mg (două comprimate de 90 mg), tratamentul cu ticagrelor se continuă cu 90 mg de două ori pe zi, timp de 12 luni

Doza de ticagrelor recomandată pentru continuarea tratamentului la pacienţii cu istoric de IM peste 12 luni, trataţi prin implantarea unei proteze endovasculare (stent), este de 60 mg de două ori pe zi. Tratamentul poate fi început, fără perioadă de întrerupere, în continuarea tratamentului iniţial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenozin difosfat (ADP), la pacienţii cu istoric de IM, cu risc crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi iniţiat într-o perioadă de până la 2 ani după IM sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

Pacienţii care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic şi acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepţia cazurilor în care există contraindicaţii specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislaţiei în vigoare (o cutie conţine 56 comprimate, care asigură necesarul de tratament pentru 28 de zile).

VI. Monitorizare

Tratamentul cu ticagrelor nu necesită monitorizare de laborator.

În vederea identificării riscului crescut de apariţie a unui eveniment aterotrombotic, pacienţii cu istoric de IM vor fi reevaluaţi la 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze

endovasculare (stent) sau în cursul unui an după oprirea tratamentului anterior cu un inhibitor al receptorilor ADP.

VII. Prescriptori

Iniţierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară şi chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialităţile mai sus menţionate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 59 cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM

*** Abrogată prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM

*** Abrogată prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 61, cod (B01AF02): DCI APIXABANUM

*** Abrogată prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM

I. Indicaţie:

Tratamentul adulţilor, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asociere cu plasmafereză şi tratament imunosupresor.

II. Criterii de includere:

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o boală autoimună hematologică rară sau microangiopatie trombotică caracterizată prin: trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică şi disfuncţie multiplă de organ.

Afectând de obicei adulţii (în 91% din cazuri), cu vârste cuprinse între 30 şi 50 de ani, în special sexul feminin (de 2,5 - 3,5 ori mai frecvent decât în cazul sexului masculin) şi are o incidenţă de 2 - 4 cazuri/1 milion de locuitori.

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o afecţiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinica:

- Trombocitopenie, epistaxis, vânătăi, petesii, gingivoragii, hemoptizii, sângerări gastrointestinale;
- Anemie hemolitică microangiopatică;
- Afectare neurologică: pareza, afazie, disartrie, tulburări vizuale însoţite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, coma;
- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creşterea ureei şi creatininei;
- Febră variabilă (> 37,5 grade C), paloare, astenie, artralgii, mialgii.
- pTTD este cauzată de o deficienţă severă a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezentei autoanticorpilor inhibitori. Scăderea activităţii ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leagă de trombocite şi induce agregare plachetară.

Apariţia pTTD poate fi asociată cu o serie de factori cu posibil rol cauzal, precum:

- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sindrom antifosfolipidic),
- sarcina (în trimestrul III) şi utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecţii (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operaţii pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de pTTD poate fi confirmat în cazul în care activitatea ADAMTS 13 < 10% şi sunt prezenţi anticorpii anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitative sau semi-cantitativă).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ şi pTTD este considerată o urgenţă medicală, nu este recomandat să se aştepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomandă începerea tratamentului pe baza semnelor şi simptomelor clinice.

III. Tratament:

Doze:

Prima doză

Injecţie intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

Doze ulterioare

Administrare subcutanată zilnică de caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei şedinţe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecţie subcutanată cu Caplacizumab 10 mg administrată zilnic timp de 30 zile după oprirea plasmaferezei efectuate zilnic.

Dacă la încheierea acestei perioade există dovezi că boala imunologică nu s-a remis, se recomandă optimizarea tratamentului imunosupresor şi continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, 3 normalizarea constantă a nivelului activităţii ADAMTS13 (Proteina de clivaj al Factorului von Willebrand)).

Nu sunt disponibile date privind repetarea tratamentului cu caplacizumab.

Doză omisă

În cazul în care este omisă o doză de cablacizumab, aceasta poate fi administrată în interval de 12 ore.

Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul la care doza ar fi trebuit administrată, doza omisă NU trebuie administrată, iar următoarea doză trebuie administrată conform schemei uzuale de administrare.

IV. Monitorizarea tratamentului:

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatica.

Vârstnici

Deşi experienţa privind utilizarea caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauţii speciale la pacienţii vârstnici.

Mod de administrare

Prima doză de caplacizumab trebuie administrată sub forma unei injecţii intravenoase. Dozele ulterioare trebuie administrate prin injecţie subcutanată în zona abdominală.

Trebuie evitate injecţiile în zona peri-ombilicală, iar injecţiile consecutive nu trebuie administrate în acelaşi cadran abdominal.

Pacienţii sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecţiei subcutanate.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Hemoragie activă semnificativă clinic

Tratamentul cu caplcizumab trebuie întrerupt în cazul hemoragiei active semnificative clinic.

Dacă este cazul, pentru a corecta hemostaza trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand. Tratamentul cu caplacizumab trebuie reiniţiat numai la recomandarea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu microangiopatie trombotică.

Risc crescut de hemoragie

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, iniţierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulante orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

Deşi în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenţi

antiplachetari şi/sau a heparinei cu

Greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

La pacienţii cu coagulopatii

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea caplacizumab la pacienţii cu Coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoţită de monitorizarea clinică atentă.

La pacienţii care vor fi supuşi intervenţiilor chirurgicale

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenţii chirurgicale elective sau unei proceduri stomatologice, pacientul trebuie sfătuit să informeze medicul sau medicul stomatolog că utilizează caplacizumab, iar tratamentul trebuie oprit cu minimum 7 zile înainte de intervenţia planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu caplacizumab în ceea ce priveşte procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenţiei chirurgicale în regim de urgenţă, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

Insuficienţă hepatică severă

La pacienţii cu insuficienţă hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu caplacizumab şi nu sunt disponibile date privind utilizarea caplacizumab la aceste grupe de pacienţi.

Utilizarea caplacizumab la această grupă de pacienţi necesită evaluarea raportului beneficiu/risc şi monitorizarea clinică atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80).

VIII. Prescriptori:

Medicii din specialitatea hematologie din unităţile de specialitate prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM

1. Adulţi

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienţilor adulţi cu trombocitopenie imună primară (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată pană la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depăşesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienţii cu trombocitopenie asociată cu insuficienţă hepatică tratată cu agonişti ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenţie numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariţie a complicaţiilor tromboembolice.

III. Tratament

Doze:

• romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată;

• doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului;

• calcularea dozei:

Greutatea*) în kg x Doza exprimată în µg/kg = Doza individuală a pacientului exprimată în µg
Doza în µg x 1 ml/500 µg = cantitatea în ml ce trebuie injectată (a se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)
Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu 1 µg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: - Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 µg

Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conţinutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată şi volumul	Concentraţia finală
250 µg	375 µ	+	0,72 ml	=	250 µg în 0,5 ml	500 µg/ml

• ajustarea dozelor:

- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50 x 109/l;

- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, pană la atingerea unui număr stabil de trombocite (? 50 x 109/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menţine numărul de trombocite în limitele recomandate;

- doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită;

Numărul trombocitelor (x 10^9/l)	Acţiune
< 50	Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10^9/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg.

- Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10^9/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10^9/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 10^9/l), conform raţionamentului clinic.

- Tratamentul se administrează sub supraveghere medicala sau autoadministrare.

Pacienţii adulţi care au un număr stabil de trombocite ≥ 50 x 10^9/l timp de cel puţin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să îşi autoadministreze soluţia injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care ii îngrijeşte. Pacienţii eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiţi cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienţii trebuie observaţi din nou în timpul procesului de reconstituire şi administrare a Romiplostinum. Pacienţilor care demonstrează abilitatea de reconstituire şi autoadministrare a Romiplostinum le este permisă continuarea autoadministrării. În caz contrar, administrarea se va face sub supraveghere medicală

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);

- eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;

- semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

- necomplianţa pacientului.

V. Prescriptori: Tratamentul cu romiplostinum trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.

2. Copii cu vârsta de un an şi peste

I. Criterii de includere

Romiplostim este indicat pentru pacienţii cu trombocitopenie imună primară (PTI) cu vârsta de un an şi peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi. Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată pană la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depăşesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienţii cu trombocitopenie asociată cu insuficienţă hepatică tratată cu agonişti ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenţie numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariţie a complicaţiilor tromboembolice.

III. Doze

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecţie subcutanată.

Doza iniţială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcţie de greutatea corporală actuală a pacientului.

<table>
<tr><td>Doza individuală a pacientului (µg)</td><td>Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în µg/kg
La iniţierea tratamentului, pentru calcularea dozei iniţiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.
• La copii şi adolescenţi, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcţie de numărul de trombocite şi modificările greutăţii corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutăţii corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni.</td></tr>
<tr><td>Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 µg</td><td>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:
<table>
<tr><th>Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare</th><th>Conţinutul total de romiplostim al flaconului</th><th></th><th>Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile</th><th></th><th>Cantitatea administrată şi volumul</th><th>Concentraţia finală</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>250 µg</td><td>375 µg</td><td>+</td><td>0,72 ml</td><td>=</td><td>250 µg în 0,5 ml</td><td>500 µg/ml</td></tr>
</table>
Concentraţia rezultată este 500 µg/ml.
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/500 µg/ml
(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)
Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se iniţiază tratamentul cu 1 mcg/kg de romiplostim.
Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg /kg = 75 µg
Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml</td></tr>
<tr><td>Dacă doza individuală a pacientului este < 23 µg</td><td>Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea.
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:
<table>
<tr><th>Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare</th><th>Adăugaţi acest volum de soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanţi pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit</th><th>Concentraţia după diluare</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>250 µg</td><td>2,25 ml</td><td>125 µg/ml</td></tr>
</table>
Concentraţia rezultată este 125 µg/ml.
Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/125 µg/ml
(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)</td></tr>
<tr><td>Exemplu</td><td>În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de iniţiere este 1 µg/kg de romiplostim.
Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg
Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte.
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise.
Concentraţia rezultată este 125 µg/ml.
Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml</td></tr>
</table>

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, pană când pacientul atinge un număr de trombocite ≥ 50.000/µl. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, pană la atingerea unui număr stabil de trombocite (≥ 50.000/µl timp de cel puţin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menţine numărul de trombocite în limitele recomandate. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.

Ajustaţi doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor (x 10^9/l)	Acţiune
< 50	Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10^9/l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg.

Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10^9/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10^9/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 10^9/l), conform raţionamentului clinic.

Tratamentul se administrează sub supraveghere medicala sau de către aparţinătorii care au fost instruiţi sa administreze copiilor medicaţia; nu este permisa autoadministrarea la copii şi adolescenţi

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
2. eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
3. semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică;
4. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
5. necomplianţa pacientului.

V. Prescriptori:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie iniţiat şi monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG

A. ADULŢI

I. Indicaţia terapeutică

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi, cu trombocitopenie imună primară (TIP) şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu TIP care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh > = 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.

IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

2. Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite > = 50000/microl.
- Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.
- Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Ajustarea dozelor:

- După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite > = 50000/microl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (> = 50000/microl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
< 50000/microl după cel puţin 2 săptămâni de tratament	Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
> = 50000/microl până la < = 150000/microl	Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în vederea menţinerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
> 150000/microl până la < = 250000/microl	Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
> 250000/microl	Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este < = 100000/microl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.

- La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.
- Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

3. Monitorizarea tratamentului:

- Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.
- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.
- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.
- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (> = 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau > = 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de > = 4 săptămâni sau
  - însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
  - însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Consideraţii speciale

- Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza
- În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.

B. COPII

I. Indicaţia terapeutică

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh > = 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.

IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

2. Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite > = 50000/microl.
- Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi (Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani).
- Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (Pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 5 ani).
- Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Ajustarea dozelor:

- După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite > = 50000/microl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (> = 50000/microl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
< 50000/microl după cel puţin 2 săptămâni de tratament	Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
> = 50000/microl până la < = 150000/microl	Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în vederea menţinerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
> 150000/microl până la < = 250000/microl	Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
> 250000/microl	Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este < = 100000/microl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.
- La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.
- Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

3. Monitorizarea tratamentului:

- Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.
- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.
- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.
- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (> = 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau > = 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de > = 4 săptămâni sau
  - însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
  - însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Consideraţii speciale

- Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi
- La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza
- În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau

prin analize de urină

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de medicii pediatri, cu atestat/specializare oncologie pediatrica/hematologie şi oncologie pediatrica, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 65, cod (B03XA03): DCI EPOETINUM ZETA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp, riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

Doza iniţială

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializaţi şi la cei predializaţi, şi de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializaţi peritoneal.

Ajustarea dozei iniţiale

Se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă:

1. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;
2. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 50%;
3. dacă Hb creşte cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depăşească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Doza de întreţinere

După atingerea Hb ţintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 şi 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializaţi.

Pentru bolnavii dializaţi peritoneal, doza recomandată este între 25 şi 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializaţi, doza maximă nu trebuie să depăşească 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la un maxim de 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la un maxim de 40000 UI) o dată la 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu epoetinum zeta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;
2. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

Prescriptori

Medici din specialitatea nefrologie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 66, cod (B03XA03M): DCI METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA

Indicaţii

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienţii în faza predializă cât şi la pacienţii supuşi dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei şi a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL şi indice de saturare a transferinei peste 20%).

Tratament

Obiectivul tratamentului

Obiectivul tratamentului este menţinerea hemoglobinei pacientului între 10 şi 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în acelaşi timp riscul reacţiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

Doze

1. Doza iniţială a. la pacienţii în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecţie unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat b. la pacienţii dializaţi 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecţie unică intravenoasă sau subcutanat

Ajustarea dozei se face în funcţie de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei ţintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

a. dacă Hb creşte cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni sau valoarea Hb se apropie de 12 g/dl (7,45 mmol/l), se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb creşte cu mai puţin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se creşte doza cu 25%;

c. dacă Hb creşte cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenţi de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb ţintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreţinere, respectiv doza minimă care asigură menţinerea nivelului ţintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanat o dată pe lună. La pacienţii trataţi o dată la fiecare 2 săptămâni, a căror valoare a hemoglobinei este de peste 10 g/d (6,21 mmol/l), se poate administra MPGE o dată pe lună, în doză de 2 ori mai mare decât doza administrată anterior o dată la fiecare 2 săptămâni.

Doza de întreţinere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menţine între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi trataţi cu metoxipolietilenglicol epoietin beta este mai mare de 13,5 g/dL, iar bolnavul va fi monitorizat apoi lunar;

b. este diagnosticată anemie aplazică asociată epoetin: anemie severă (scăderea bruscă a hemoglobinei 0,5 - 1 g/dL pe săptămână, neexplicată, în pofida continuării tratamentului cu ASE sau necesitatea administrării a 1 - 2 unităţi de masă eritrocitară pentru menţinerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub 10 x 10^9/L) şi hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roşii (sub 5% eritroblaşti, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roşii) şi evidenţierea anticorpilor serici blocanţi anti-eritropoietină.

Monitorizare

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreţinere şi lunar după stabilirea dozei de întreţinere.
2. Indicele de saturare a transferinei şi feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoetinum beta.

Prescriptori
Medici din specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ

1. INDICAŢII TERAPEUTICE
Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru tratamentul şi prevenţia pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste) cu angioedem ereditar (AEE).

2. DEFINIŢIE
AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficienţa de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 şi 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă a bolii, simptomele, identice cu cele din tipul 1 şi 2, sunt cauzate de mutaţiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.
Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie 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 şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.
Atacurile de AEE apar imprevizibil şi au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

3. DIAGNOSTIC
Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin modificările specifice de laborator.
Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutaţii de novo (spontane).
Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie şi/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greţuri, vărsături şi/sau diaree şi/sau c) edem de căi respiratorii superioare.
Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH dozare proteică şi/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 şi 2. În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

4. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT
În programul de tratament cu pdC1-INH (tratament şi prevenţie pre-procedurală) pot fi incluşi pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. Iniţierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.
În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament acesta va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, iniţial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

5. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT
Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.
Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea pdC1-INH în perioada de sarcină, dar care nu au indicat reacţii adverse asupra sarcinii sau asupra sănătăţii fătului/nou-născutului, administrarea acestuia la gravide şi în perioada de alăptare trebuie să se facă numai dacă există o indicaţie clară în acest sens.
În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

6. MOD DE ADMINISTRARE
pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă, sub 2 denumiri comerciale, respectiv Cinryze (pdC1-INH 10 mg/ml) şi Berinert (pdC1-INH 500 UI). Un flacon de pdC1-INH soluţie reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.
După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat.
pdC1-INH se administrează prin injecţie intravenoasă, cu un debit de 1 ml/minut.
Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.
Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienţii cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A şi B.
Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 şi 25° C.
pdC1-INH(10 mg/ml, 500 UI) poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.
Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

7. DOZE:
A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar:
a. Adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani):
pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare sau mai devreme în caz de edem de căi respiratorii superioare.
pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă la primele semne de atac.
b. Copii (2- 1 1 ani):
Greutate > 25 kg:
- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 1000 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecţie intravenoasă
- Greutate 10 - 25 kg:
- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă, la primele semne de atac. În caz de răspuns inadecvat, o a doua doză de 500 UI se poate administra la 60 minute de la prima administrare
- pdC1-INH 500 UI: 20 UI/kg masă corporală, administrată prin injecţie intravenoasă
B. Tratamentul pre-procedural:
Indicaţii: intervenţii/proceduri medicale, chirurgicale şi stomatologice
a. Adulţi:
- pdC1-INH 10 mg/ml:1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii
b. Adolescenţi (12 - 17 ani):
- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii
- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii
c. Copii (2 - 11 ani):
Greutate > 25 kg:
- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau
- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii
- Greutate 10 - 25 kg
- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea

procedurii sau

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecţie intravenoasă, cu mai puţin de 6 ore înaintea procedurii

C. Tratamentul curativ de lungă durată (prevenţia de rutina a atacurilor):

Indicaţii: recomandarea se va stabili individualizat în funcţie de severitatea bolii

a. Adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 1000 UI, administrat prin injecţie intravenoasă la interval de 3 - 4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcţie de răspunsul individual.

b. Copii (6 - 11 ani):

- pdC1-INH 10 mg/ml: 500 UI, administrat prin injecţie intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza iniţială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare şi doza să trebuiască să fie ajustate în funcţie de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va decide continuarea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

OBSERVAŢIE!

Pe tot parcursul tratamentului de prevenţie de rutina a atacurilor precum şi în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie medicaţie de urgenţă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) şi acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

8. PRESCRIERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- pdC1-INH (10 mg/ml, 500 UI) poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă su medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicaţie, în funcţie de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, iniţial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcţie de vârsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcţie de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Pentru tratamentul atacului (de urgenţă): pe prima reţetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcţie de vârsta pacientului. Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicaţiei în jurnalul pacientului şi numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei şi orei administrării, localizării atacului şi numărul lotului medicaţiei utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

În cazul tratamentului curativ de lungă durată, în primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/întreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 68, cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM

I. Definiţie

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie 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 şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi 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 vieţii acestor pacienţi este profund alterată.

II. Diagnostic

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

Diagnosticul tipului 1 şi 2 de AEE se stabileşte prin valori scăzute sub 50% faţă 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 diferenţe de manifestare clinică între cele două tipuri.

III. Indicaţii terapeutice

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

IV. Criterii de includere în tratament

În programul naţional de tratament cu icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienţii cu vârsta > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficienţă de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE şi înregistraţi 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 pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Se recomandă precauţie la pacienţii cu boală cardiacă ischemică acută şi accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide şi lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potenţial letal), în absenţa disponibilităţii concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaşte dacă icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează şi 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 şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

VI. Mod de administrare

Icatibant se administrează subcutanat, de preferinţă 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 şi prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

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

VII. Doze

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

În majoritatea cazurilor, o singură injecţie cu icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obţine o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecţie cu icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecţie nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecţie 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 injecţii cu icatibant.

Copii şi adolescenţi: doza recomandată este în funcţie 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 urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei.

Intubarea traheală, traheotomia şi alte tratamente eficace 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 injecţiei, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului, iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituţie medicală.

IX. Prescriptori

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

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

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

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 69 cod (C002I): DCI ALPROSTADILUM

I. Definiţia afecţiunii:

Boala arteriala periferica (BAP) a membrelor inferioare - evoluţia progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic şi clinic. BAP DE TIP DEGENERATIV:

- aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferenţială
- senile - predomină scleroza şi depunerile de calciu, fiind circumferenţiale
- diabetică - macroangiopatia asociată des cu mediocalcinoza
- microangiopatia - afectează venule, capilare, arteriole

BAP DE TIP INFLAMATOR:

- Trombangeita Obliterantă (BOALA Buerger)
- panvasculita de etiologie necunoscută
- interesează arterele şi venele la indivizi tineri 20 - 40 ani
- apare la mari fumători, de sex masculin
- evoluează inexorabil spre necroza extremităţilor

II. Stadializarea afecţiunii:

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective
- Stadiul II: alterarea perfuziei însoţită de claudicaţie intermitentă;
- Stadiul III: durere ischemică de repaus;
- Stadiul IV: ulceraţie ischemică, necroză, gangrene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:

Pacienţii diagnosticaţi cu BAP a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil şi la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au şanse de succes reduse, au eşuat anterior sau, mai ales, când singura opţiune rămasă este amputaţia.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadil)

NOTĂ:

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluţia trebuie administrată imediat după reconstituire. În situaţia în care, după primele 2-3 zile de administrare, pacientul nu prezintă reacţii adverse sau complicaţii, tratamentul cu administrare intravenoasa poate fi continuat în regim ambulatoriu, sub supraveghere medicala, dacă medicul curant apreciază ca exista în ambulatoriu personal specializat în monitorizarea funcţiei cardiovasculare şi facilităţi de îngrijire adecvate.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 µg alprostadil (2 fiole x 20 µg /ml), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore. Această doză se administrează o dată pe zi, iar în cazurile cu simptomatologie clinică severă pană la de două ori pe zi.

Alternativ, se poate administra o doză de 60 µg alprostadil (3 fiole x 20 µg /ml), diluată în 50 - 250 ml soluţie salină izotonă, administrata în perfuzie intravenoasa pe o perioada de 3 ore.

La pacienţii cu insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 -20 µg alprostadil diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcţie de evoluţia clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală recomandată (40 µg alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepţie)!

Doza recomandată este de 10 µg alprostadil (½ fiolă de 20 µg/ml), diluată în 50 ml soluţie salină izotonă, administrată în perfuzie intraarterială pe o perioadă de 60 - 120 minute, cu ajutorul unei pompe de perfuzat. Dacă este necesar, mai ales în prezenţa necrozelor, doza poate fi crescută la 20 µg alprostadil (o fiolă x 20 µg/ml), atât timp cât toleranţa pacientului este satisfăcătoare. Această doză se administrează o dată pe zi, în perfuzie intraarterială.

Dacă perfuzarea intraarterială se va realiza printr-un cateter a demeure, se recomandă o doză de 0,1.

- 0,6 mg/kg şi minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a ¼ - 1½ fiole de alprostadil 20 µg/ml), în funcţie de toleranţă şi de gravitatea afecţiunii.

Administrare intravenoasă şi intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienţilor cu insuficienţă renală şi celor care datorită unei afecţiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricţionat la 50 - 100 ml pe zi, iar perfuzia trebuie realizată prin pompă de perfuzare.

După 3 săptămâni de tratament, trebuie evaluat beneficiul tratamentului cu alprostadil . Dacă pacientul nu răspunde la tratament, administrarea de alprostadil trebuie întreruptă. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 4 săptămâni.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Pacienţii care primesc alprostadil, în special cei cu tendinţă la dureri intense, insuficienţă cardiacă, edeme periferice sau insuficienţă renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizaţi pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcţiei cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace şi a echilibrului hidric) şi, dacă este necesar, monitorizarea greutăţii, măsurarea presiunii centrale venoase şi monitorizare ecocardiografică.

Pentru a evita apariţia simptomelor de hiperhidratare, volumul de alprostadil perfuzat nu trebuie să depăşească 50 - 100 ml pe zi (pompă de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai.

Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcţia cardiovasculară.

Alprostadil trebuie administrat de către medici cu experienţă în tratarea BAP a membrelor inferioare, care sunt familiarizaţi cu monitorizarea funcţiei cardiovasculare şi dispun de facilităţi de îngrijire adecvate, în unităţi specializate.

În caz de apariţie a reacţiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Unele din medicamentele cu substanţa activa altprostadil conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze aceste medicamente.

Prudenţă la pacienţii care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienţi.
- Disfuncţii cardiace cum sunt insuficienţă cardiacă clasa III şi IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient/neadecvat controlată, stenoză şi/sau

insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele şase luni.
- Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.
- Insuficienţă hepatică acuta sau insuficienta hepatica severa cunoscuta(inclusive în antecedente)
- Istoric de accident vascular cerebral în ultimele 6 luni.
- Tendinţă la sângerare cum este cea existentă la pacienţii cu ulcer gastric şi/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.
- Disfuncţie renala (oligoanurie)
- Femei gravide sau care alăptează.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

După prima cură de 3 - 4 săptămâni, conform studiilor, 46% dintre pacienţi au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienţilor la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienţi care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidenţe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3
- 4 săptămâni de pană la 4 ori. Dacă pacientul este cunoscut de medicul curant, a tolerat bine tratamentul, cura poate fi repetata în ambulator.

VIII. Prescriptori - Evaluarea clinică a pacienţilor, recomandarea terapeutică şi iniţierea tratamentului se face de către medici de specialitate cu experienţa în tratarea BAP a membrelor inferioare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 70, cod (C003I): DCI IVABRADINUM

I. INDICAŢII
- Tratamentul bolii coronariene ischemice
- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulţi cu boală coronariană ischemică şi ritm sinusal. Ivabradina este indicată:
  - la adulţi care au intoleranţă sau contraindicaţie la beta-blocante
  - în asociere cu beta-blocante la pacienţi insuficient controlaţi cu o doză optimă de betablocant şi a căror frecvenţă cardiacă este > 60 bpm.

II. TRATAMENT

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi şi în funcţie de efectul clinic şi cel asupra frecvenţei cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se creşte la 2 x 7,5 mg/zi.

III. PRESCRIPTORI

Tratamentul este iniţiat de medici cardiologi/medici specialişti de medicină internă şi medici de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 71, cod (C004I): DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI

I. INDICAŢIE
- Post-infarct miocardic cu fracţie de ejecţie < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită
- în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinaţii cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

II. Stadializarea afecţiunii

III. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
- Post-infarct Miocardic: 1 g/zi (o capsulă)
- În hipertrigliceridemii: 2 g/zi; în cazul în care răspunsul nu este adecvat se poate mări doza la 4g/zi.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Se recomandă ca agenţii de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizaţi numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obţine rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenţi, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanţa dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienţii care nu prezintă răspuns adecvat după 2 luni de tratament. În cazul în care pacientul prezintă răspuns adecvat la tratament, se efectuează evaluarea anuală a oportunităţii continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igieno-dietetic şi a profilului lipidic.

VI. Criterii de excludere din tratament:
- hipertrigliceridemie exogenă (hiperchilomicronemie de tip 1)
- hipertrigliceridemia endogenă secundară (în special diabet necontrolat).

VII. Prescriptori

Tratamentul este iniţiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet şi boli de nutriţie, nefrologie şi este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză şi pe durata recomandată de medicul care iniţiază tratamentul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 72, cod (C008N): DCI IRBESARTANUM

Definiţii

1) Boala cronică de rinichi diabetică este definită ca:
a. Microalbuminurie sau macroalbuminurie (> 300 mg albumină/24 ore sau mg albumină/g creatinină) + retinopatie diabetică (± HTA ± reducerea eRFG);
sau
b. Microalbuminurie + durată a diabetului zaharat (DZ) de tip 1 mai mare de 10 ani (± HTA ± reducerea eRFG).

2) Microalbuminuria este definită prin eliminarea de albumină între 30 - 300 mg/24 ore sau 20 - 200 micrograme/minut sau între 20 - 200 mg/g creatinină la bărbat şi 30 - 300 mg/g creatinină la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absenţa infecţiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate şi a insuficienţei cardiace.

Indicaţii

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA şi eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA şi eRFG > 30 mL/min.

Tratament

Obiective
a. Dispariţia/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
c. Reducerea degradării funcţiei renale.

Doze

300 mg/zi, în priză unică.

Întreruperea tratamentului

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creşterea cu > 30% a creatininei serice faţă de valoarea bazală, în absenţa altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală şi impune evaluare şi tendinţa la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicaţii asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluţia spre macroalbuminurie) sau a macroalbuminuriei (scăderea cu 50% a proteinuriei la 6 luni) nu impune oprirea terapiei ci asocierea altor mijloace antiproteinurice (inhibitori ai enzimei de conversie a angioteninei, antialdosteronice).

Monitorizare

La bolnavii aflaţi sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni şi apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) şi potasiul seric.

Prescriptori

Medici nefrologi şi diabetologi.

Evaluarea riscului cardiovascular global şi managementul riscului - Algoritm

Numele pacientului _____ Sex _____ Vârsta _____

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS

Indicaţii:

Indicaţia 1: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

Indicaţia 2: Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienţi adulţi cu cardiomiopatie (ATTR-CM)

Posologie şi monitorizare:

Pentru indicaţia 1 - Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doza: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienţilor cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienţii şi să continue să evalueze necesitatea instituirii altor tratamente, inclusiv necesitatea unui transplant hepatic. Deoarece nu există date disponibile cu privire la utilizarea acestui medicament post-transplant hepatic, tratamentul cu tafamidis trebuie întrerupt la pacienţii supuşi unui transplant hepatic.

Pentru indicaţia 2 - Tratamentul se iniţiază sub supravegherea unui medic cu experienţă în managementul pacienţilor cu cardiomiopatie determinate de amiloidoza cu transtiretină (CM-ATTR).

Doză : 61 mg o dată pe zi, administrată oral

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Administrarea tafamidis la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.

PRESCRIERE:

Pentru indicaţia 1

Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după **stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienţii adulţi**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/şi de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se va face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog din zona teritorială în care locuieşte bolnavul. Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de laborator), în clinica universitară în care s-a iniţiat acest tip de tratament.

Pentru indicaţia 2

Iniţierea tratamentului cu tafamidis se va face după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienţii adulţi (peste 18 ani) într-o clinică universitară de cardiologie, de către un medic primar cardiolog.

În caz de suspiciune la pacienţii cu antecedente medicale specifice, semne de insuficienţă cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experienţă în diagnosticul amiloidozei şi cardiomiopatiilor.

Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date ecocardiografice, electrocardiografice şi de rezonanţă magnetică cardiacă.

Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR va include date pozitive la cel puţin una din investigaţiile următoare :

- scintigrafie cu bifosfonaţi (captare miocardică de gradul 2 sau 3),
- evaluare histologică (biopsie) din ţesuturi unde amiloidul poate fi identificat,
- testare genetică cu secvenţierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau wild type). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor şi a dozării lanţurilor uşoare kappa şi lambda la nivel plasmatic şi/sau urinar şi consult hematologic.

Dacă scintigrafia cu bifosfonaţi pozitivă grad 2 sau 3 este însoţită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă şi medici hematologi.

Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR se stabileşte prin cel puţin două din următoarele:

- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereţi ventriculari stângi minim 12 mm, disfuncţie sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),
- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tardivă contrast difuză subendocardică sau circumferenţială, kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),
- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonaţi.

Se recomandă ca iniţierea tratamentului să se facă la pacienţi cu insuficienţă cardiacă în clasă funcţională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susţină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.

Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităţilor sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuieşte pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică şi paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a iniţiat tratamentul.

Grupe speciale de pacienţi

1. **Copii şi adolescenţi** : nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenţi

2. **Vârstnici** : nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcţie de vârstă ;

3. **Femei de vârstă fertilă** : nu există date de siguranţă în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum şi o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit.

4. **Insuficienţă hepatică şi renală :** Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienţi cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudenţă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 74, cod (C07FX05): DCI COMBINAŢII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)

1. Definiţie afecţiune - angină pectorală cronică stabilă

2. Criterii de includere: terapie de substituţie pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienţi adulţi cu ritm sinusal normal, a căror afecţiune este deja controlată cu metoprolol şi ivabradină administrate separat, în doze similare

3. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucişată între beta-blocante)
- Bradicardie simptomatică
- Şoc cardiogen
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)
- Bloc AV de gradul 2 şi 3
- Infarct miocardic acut sau pacienţi cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) şi/sau insuficienţă cardiacă severă
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
- Insuficienţă cardiacă instabilă sau acută
- Pacienţi care urmează tratament inotrop intermitent cu agonişti de receptori beta
- Pacienţi dependenţi de pacemaker (frecvenţa cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
- Angină pectorală instabilă
- Boală vasculară periferică severă
- Feocromocitrom netratat
- Insuficienţă hepatică severă
- Acidoză metabolică
- Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) şi nefazodonă
- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderaţi de CYP3A4 cu proprietăţi de reducere a frecvenţei cardiace
- Sarcină, alăptare şi femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

4. Tratament

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineaţa şi o dată seara.

Combinaţia trebuie utilizată doar la pacienţii a căror afecţiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenţei cardiace, ECG şi monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol şi ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol şi ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvenţa cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienţi cu insuficienţă renală: La pacienţii cu insuficienţă renală şi clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică: poate fi administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară. Se recomandă precauţie atunci când se administrează la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată. Este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Vârstnici: poate fi administrat cu precauţie la pacienţii vârstnici

Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

5. Monitorizarea tratamentului

Absenţa beneficiului în ceea ce priveşte rezultatele clinice la pacienţii cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce priveşte evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenţei cardiace: Dat fiind faptul că frecvenţa cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvenţa cardiacă în repaus, înaintea iniţierii tratamentului cu ivabradină şi pentru pacienţii trataţi cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenţei cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică şi pacienţilor cu frecvenţă cardiacă mică, în special atunci când frecvenţa cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.

Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenţia aritmiilor cardiace şi, foarte probabil, îşi pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienţii cu fibrilaţie atrială sau alte aritmii cardiace care interferă cu funcţia nodului sinusal. La pacienţii trataţi cu ivabradină, riscul de apariţie a fibrilaţiei atriale este crescut. Fibrilaţia atrială a fost mai frecventă la pacienţii care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienţilor trataţi cu ivabradină, pentru apariţia fibrilaţiei atriale (susţinută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitaţiilor, pulsului neregulat). Pacienţii trebuie informaţi asupra semnelor şi simptomelor de fibrilaţie atrială şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilaţia atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile şi riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) şi desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizaţi.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie iniţiat la pacienţii cu o frecvenţă cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvenţa cardiacă de repaus scade şi se menţine la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: ameţeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenţei cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit.

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvenţa cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranţă privind asocierea ivabradinei cu nitraţi şi blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este

amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită.

Insuficienţa cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienţi.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situaţii.

Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcţiei retiniene nu sunt cunoscute încă.

Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcţiei vizuale. Precauţii speciale trebuie luate în cazul pacienţilor cu retinită pigmentară.

Precauţii generale legate de tratamentul cu betablocante

6. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

I. Indicaţii

Tratamentul pacienţilor adulţi cu insuficienţă cardiacă simptomatică cronică cu fracţie de ejecţie redusă.

II. Criterii de includere

a) În caz de iniţiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):

1) pacienţi simptomatici, cu simptome de insuficienţă cardiacă, cu fracţie de ejecţie redusă, clasele NYHA II, III sau IV:

1.1) în ciuda tratamentului optim cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau blocanţi de receptor ai angiotensinei (BRA)

sau

1.2) cărora nu li se administrează în prezent IECA sau BRA

2) Fracţie de ejecţie ≤ 40% (documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac);

b) În caz de iniţiere a terapiei la pacienţii spitalizaţi:

Pacienţi spitalizaţi pentru insuficienţă cardiacă acută sau insuficienţă cardiacă cronică agravată, stabilizaţi hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracţie de ejecţie ≤ 40%.

c) Pentru continuarea terapiei la pacienţi aflaţi pe tratament cronic cu Sacubitrilum/Valsartanum, iniţiaţi în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate:

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puţin 1 lună pe tratament cu Sacubitrilum/Valsartanum, la iniţiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct a) sau b), după caz.

III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie iniţiat la pacienţii cu valori plasmatice ale potasiului de >5,4 mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie administrat concomitent cu un IECA sau un BRA. Din cauza riscului posibil de apariţie a angioedemului la administrarea concomitentă cu un IECA, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie iniţiat timp de cel puţin 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu IECA.
- Dacă pacienţii prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncţie renală), se recomandă reducerea dozei dacă nu s-a început cu doza minimă, ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie iniţiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, ciroză biliară şi colestază (Child-Pugh clasa C), la pacienţii cu angiedem ereditar sau idiopatic
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu se iniţiază la pacientele însărcinate (nu este recomandată administrarea în primul trimestru de sarcină şi este contraindicată în trimestrele al doilea şi al treilea de sarcină)

IV. Administrare

Iniţiere: Doza iniţială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi). Poate fi avută în vedere o doză iniţială de 24/26 mg de două ori pe zi în funcţie de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Sacubitrilum/Valsartanum se poate iniţia în următoarele condiţii, îndeplinite cumulativ:

- pacienţi cu tensiune arteriala sistolica ≥100 mmHg;
- pacienţi cărora nu li se administrează concomitent un IECA sau BRA.

Continuare: Doza iniţială se dublează la 2-4 săptămâni până la atingerea dozei ţintă de menţinere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

Durata tratamentului: tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialişti sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracţionate, în funcţie de evoluţia clinică a pacientului. Pentru menţinerea beneficiilor clinice, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum trebuie continuat pentru pacienţii a căror fracţie de ejecţie se ameliorează în urma tratamentului (inclusiv dacă fracţia de ejecţie este peste 40%, sub tratament).

Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală:

- la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [eGFR] 60 - 90 ml/min/1,73 m^2) nu este necesară ajustarea dozei;
- la pacienţii cu insuficienţă renală moderată (eGFR 30 - 60 ml/min/1,73 m^2) trebuie avută în vedere o doză iniţială de 24 mg/26 mg x 2/zi;
- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) se recomandă precauţii şi o doză iniţială de 24 mg/26 mg x 2/zi, conform RCP.

V. Monitorizarea tratamentului

La iniţierea tratamentului sau în timpul creşterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială.

Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică sau tensiunea scade sub 95 mmHg, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitrilum/Valsartanum.

Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale şi a valorilor serice ale potasiului şi creatininei.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienţii care prezintă factori de risc pentru aceasta, cum sunt insuficienţă renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, cei care au un regim alimentar cu conţinut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagonişti de mineralocorticoizi. Dacă pacienţii prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, sau valorile plasmatice ale potasiului sunt >5,4 mmol/l se recomandă ajustarea medicaţiei administrate concomitent, scăderea temporară a dozelor sau întreruperea administrării.

VI. Prescriptori: medici specialişti cardiologi; medici specialişti de medicină internă; tratamentul poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM

I. Indicaţii şi criterii de includere

Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) şi

dislipidemie mixtă primară

Alirocumab este indicat la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă, ca adjuvant la dietă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.

II. Doze şi mod de administrare

Doza iniţială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienţii care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (> 60%), tratamentul poate fi iniţiat cu o doză de 150 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni, sau 300 mg o dată la interval 4 săptămâni (lunar).

Doza de alirocumab va fi stabilită individual de medicul cardiolog, internist sau diabetolog, în funcţie de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul iniţierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcţie de riscul cardiovascular specific al pacientului şi răspunsul acestuia la tratament.

Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienţi trataţi cu doze de 75 mg administrate o dată la interval de 2 săptămâni sau 300 mg o dată la interval de 4 săptămâni (lunar), doza poate fi ajustată până la doza maximă de 150 mg administrată o dată la interval de 2 săptămâni.

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

	Clase de risc	Ţinta de LDL-colesterol
RCV foarte crescut	Indivizi cu cel puţin una din următoarele: • BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC şi AIT şi BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (> 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide. • DZ cu afectare de organ ţintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de ani • BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) • Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major • SCORE ≥ 10%.	< 55 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament
RCV crescut	Indivizi cu: • Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA ≥ 180/110 mmHg • Hipercolesterolemie familială fără alt FR major • Pacienţii cu DZ cu durata ≥ 10 ani, fără afectare de organ-ţintă şi cu FR adiţionali • BRC moderată (RFGe = 30 - 59 mL/min/1,73 m^2) • SCORE ≥ 5% şi < 10%	< 70 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament
RCV moderat	• Pacienţi cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durata < 10 ani şi fără FR adiţionali • SCORE ≥ 1% şi < 5%	< 100 mg/dl
RCV scăzut	• SCORE < 1%	< 115 mg/dl

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.

Alirocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului.

Pentru a administra doza de 300 mg, se efectuează consecutiv două injecţii a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.

Înainte de utilizare, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.

III. Monitorizarea tratamentului

Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ţinta de LDL-colesterol), monitorizarea profilului lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol calculat sau determinat direct) se va face la 4 - 8 săptămâni.

După stabilirea dozei optime de alirocumab, monitorizarea valorilor LDL colesterol-ului se va face iniţial la 6 luni de la ultima ajustare, apoi anual. Se va reajusta (scădea) doza de alirocumab dacă valorile LDL colesterol scad sub 25 mg/dl.

Nu se recomandă monitorizarea de rutină a altor parametri biologici.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Precauţii de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacţii alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab şi iniţiat un tratament simptomatic adecvat.

Alirocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m^2).

Alirocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

VI. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

VII. Prescriptori

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum şi cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 77, cod (C10BA05): DCI COMBINAŢII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)

I. Indicaţie - Tratament adjuvant la regimul alimentar ca tratament de substituţie pentru tratamentul adulţilor cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială şi nonfamilială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină şi ezetimib administrate concomitent în aceleaşi doze.

II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:

- controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:
Contraindicaţii:
- Pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (atorvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;
- Pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- Pacienţii cu miopatie;
- Pacienţii trataţi concomitent cu glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C, sau sub tratament temporar cu acid fusidic pentru infecţii bacteriene.

IV. Tratament
- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de atorvastatină şi ezetimib. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Ajustarea dozelor, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu medicamentele individuale şi după stabilirea dozelor adecvate este posibilă din nou schimbarea la combinaţia cu doză fixă în concentraţia corespunzătoare.
- Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat cu sau fără alimente, de preferat în acelaşi moment al zilei;
- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Doza maximă recomandată este de 10 mg/80 mg pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului
Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori
Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 78, cod (C10BA06): DCI COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)

I. Definiţie - Dislipidemie
II. Criterii de includere: tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulţii:
• care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau
• ca terapie de substituţie la pacienţii controlaţi în mod adecvat cu substanţele individuale administrate concomitent, la aceleaşi concentraţii ca şi în combinaţia în doză fixă, dar administrate separat.

III. Criterii de excludere:
Contraindicaţii:
- la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienţi;
- la pacienţii cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- în timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);
- la pacienţii cu miopatie;
- la pacienţii trataţi concomitent cu ciclosporină.

IV. Tratament
- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu nivelul ţintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Dacă este necesară ajustarea dozei aceasta trebuie să se facă după 4 săptămâni de tratament. Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, cu sau fără alimente;
- Trebuie administrat fie cu cel puţin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Copii şi adolescenţi: Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite;
- Utilizarea la pacienţii vârstnici: La pacienţii cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienţii cu insuficienţă renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.
- Administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scor Child-Pugh 5 - 6). Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu disfuncţie hepatică moderată (scor Child Pugh 7 - 9) sau severă (scor Child-Pugh > 9). Este contraindicat la pacienţii cu afecţiuni hepatice active.
- Rasă: La subiecţii asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienţii de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze iniţiale de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Polimorfisme genetice: Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creştere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienţii cunoscuţi ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.
- Administrarea la pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie: La pacienţii cu factori predispozanţi pentru miopatie, doza iniţială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinaţia în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenţie. Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Tratament concomitent: Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 şi BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot creşte concentraţia plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori de protează ce includ combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, şi/sau tipranavir).

V. Monitorizarea tratamentului
Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VI. Prescriptori
Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 79, cod (C10BX13): COMBINAŢII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)

I. Indicaţii

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale şi care prezintă şi una din următoarele afecţiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă

II. Criterii de includere

Pacienţi cu vârstă de peste 18 ani care prezintă concomitent următoarele afecţiuni:

1) Hipertensiune arterial esenţială

şi

2) Una din următoarele tulburări ale metabolismului lipidic:

- Hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă),
- Dislipidemie mixtă (tip IIb)

sau

- Hipercolesterolemie familială homozigotă şi la care la care tensiunea arteriala esenţială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril şi indapamidă administrate individual şi concomitent, la aceleaşi doze ca şi în combinaţia în doză fixă

III. Contraindicaţii

- Pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active (rosuvastatină, perindopril, indapamid) sau la oricare din excipienţi
- Pacienţii cu insuficienţă renală severă, cu clearance al creatininei sub 30 ml/min
- Pacienţii cu insuficienţă hepatica severă sau cu afecţiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creşteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor şi în cazul oricărei creşteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);
- În timpul sarcinii şi alăptării, precum şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepţie;
- Pacienţii cu miopatie;
- Pacienţi cu insuficienţă cardiacă decompensată netratată.

IV. Precauţii şi situaţii speciale

- La pacienţi cu clearance al creatininei sub 60 ml/min se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponentele din combinaţie. La pacienţii cu clearance al creatininei peste 60 ml/min nu este necesară modificarea dozei, dar se recomandă monitorizarea frecventă a creatininei serice şi a potasemiei în timpul tratamentului
- La pacienţii cu insuficienţă hepatica moderată nu este necesară ajustarea dozei.
- La pacienţii cu scoruri Child-Pugh 8 şi 9 se recomandă monitorizarea funcţiei hepatice şi renale în timpul tratamentului
- La pacienţii cu polimorfism genetic cunoscut, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină (a comprimatelor cu doza mai mica de rosuvastatină), deoarece prezenţa unor anumite tipuri de polimorfism poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale rosuvastatinei.
- Administrarea concomitentă cu alte medicamente: Riscul de miopatie (incluzând rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot creşte concentraţiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacţiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina şi anumiţi inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinaţii de ritonavir cu atazanavir, lopinavir şi/sau tipranavir. Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ şi, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situaţiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente şi rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent şi ajustarea cu atenţie a dozelor de rosuvastatină.

V. Administrare

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, recomandat dimineaţa înainte de micul dejun.

Înainte de a trece la combinaţia în doza fixa, starea clinică a pacienţilor trebuie să fie controlată cu aceleaşi doze de substanţe active, administrate individual şi concomitent. Doza aleasa trebuie să fie aceeaşi cu a componentelor individuale ale combinaţiei administrate în momentul schimbării medicaţiei.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanţe active a combinaţiei, indiferent de motiv (de exemplu, o afecţiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariţia unei interacţiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficace.

VI. Monitorizare

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 80, cod (CI01I): DCI BOSENTANUM

Introducere:

Sclerodermia (SSc) este o afecţiune reumatică rară asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Ulceraţiile digitale sunt o complicaţie frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienţi. 32% dintre pacienţii cu SSc au ulceraţii recurente sau persistente, 30% au ulceraţii severe (cu evoluţie spre gangrenă sau necesită simpatectomie). Frecvent ulceraţiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputaţie sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanţe vasoconstrictoare cunoscute şi care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia şi remodelarea vasculară şi este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât şi pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienţii trataţi cu bosentan (studiul RAPIDS-1 şi studiul RAPIDS-2) au demonstrate reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi,** mai puţine **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunţat la pacienţii cu ulcere digitale multiple.

Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce priveşte vindecarea ulcerelor digitale **existente** (reducerea timpului până la vindecare).

I. Criterii de includere

1. Pacient adult (> 18 ani) cu diagnostic de sclerodermie sistemică (SSc) conform criteriilor ACR/EULAR 2013.

Criterii de diagnostic SSc:

Scleroza tegumentelor proximal de articulaţiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

CRITERIU	SUBCRITERIU	SCOR
Afectare cutanată	Edem al degetelor	2
	Sclerodactilie	4
Leziuni digitale prezente	Ulceraţii digitale	2
	Cicatrici stelate	3
Telangiectazii	Prezente	2
Anomalii ale capilarelor patului unghial	La examenul capilaroscopic prezenţa megacapilarelor sau scăderea certă a densităţii anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii reţelei capilare	2
Afectare pulmonară	Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puţin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstiţială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacităţii vitale < 60% din valoarea prezisă	2
Fenomen	Raynaud prezent	3
Anticorpi specifici	Ac anti-centromer Ac anti-topoizomeraza I (Scl-70)	3

	Ac anti-ARN-polimerază III	
Scor Total		**Scor ≥ 9 = ScS**

2. Prezenţa unui **Ac antinuclear specific şi capilaroscopia cu pattern specific** sunt obligatorii pentru iniţiere tratament.

3. Prezenţa **ulceraţiilor actuale sau cel puţin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condiţiile unei bune complianţe la terapia standard.

Ulceraţiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puţin a stratului epidermic.

Cicatricile datorate ulceraţiilor, istoricul de gangrene/amputaţie, ulceraţiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicaţii.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiţii:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulceraţii active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

4. Eşecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul şi prevenţia ulceraţiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecţie Nifedipina) la doze maximale indicate sau tolerate de pacient.

II. Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
• Insuficienţă hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;
• Concentraţii plasmatice iniţiale ale aminotransferazelor hepatice (AST şi/sau ALT) de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normalului;
• Utilizarea concomitentă a ciclosporinei;
• Sarcină;
• Administrarea la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive sigure.

III. Schema terapeutică

Tratamentul cu Bosentan trebuie iniţiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreţinere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleaşi recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experienţa provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicaţie este limitată la 6 luni.

IV. Monitorizarea eficacităţii

Endpoint primar:

• reducerea numărului de ulceraţii digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament;
• tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceraţiilor dar un criteriu al eficacităţii constă în menţinerea unei ulceraţii vindecate timp de 12 săptămâni.

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calităţii vieţii:

• ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud şi ulceraţii cu > 50%;
• ameliorarea scorului indicelui de dizabilitate HAQ-Di din cadrul sHAQ (scleroderma health assesment questionnaire) cu 50% (prin ameliorarea componentelor ce implică utilizarea mâinilor: îmbrăcare, îngrijire, apucare etc.).

V. Monitorizarea efectelor adverse

Valorile concentraţiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului şi ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentraţii plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creştere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentraţiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament şi apoi la intervale de 4 luni.

SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII

Evaluarea ulceraţiilor

		Dimensiuni	Durere	Denudare	Cicatrice/Detritus necrotic	Calcificări	Data apariţiei
Mână dreaptă	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						
Mână stângă	Deget I						
	Deget II						
	Deget III						
	Deget IV						
	Deget V						

*) Vor fi evaluate cu predilecţie ulceraţiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulceraţii prin extruzionare material calcificat, ulceraţiile de la nivelul suprafeţelor de acoperire ale articulaţiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

Evaluarea calităţii vieţii

HAQ_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră obişnuite din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
ÎMBRĂCARE ŞI ÎNGRIJIRE Aţi putut să: - Vă îmbrăcaţi singură, inclusiv să vă încheiaţi la şireturi? - Vă spălaţi pe cap?				
RIDICARE Aţi putut să: - Vă ridicaţi de pe un scaun obişnuit? - Vă aşezaţi sau să vă ridicaţi din pat?				
MÂNCAT Aţi putut să: - tăiaţi carne? - Ridicaţi ceaşca sau paharul plin la gură? - Deschideţi o cutie nouă de lapte?				
MERS Aţi putut să: - Vă plimbaţi în aer liber pe teren plat? - Urcaţi cinci trepte?				

Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:

Baston Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor

	pentru fermoar, încălţător cu mâner lung)
Cadru ajutător pentru mers	Ustensile special adaptate
Cârje	Scaun special adaptat
Scaun cu rotile	Altul (specificaţi)

Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Îmbrăcare	Mâncat
Ridicare	Mers

Vă rugăm să bifaţi răspunsul care descrie cel mai bine capacităţile dumneavoastră din ultima săptămână

	Fără nici o dificultate (0)	Cu dificultate (1)	Cu mare dificultate (2)	NU pot (3)
IGIENA PERSONALĂ Aţi putut să: - vă spălaţi şi să vă ştergeţi pe corp? - faceţi o baie în cadă? - vă aşezaţi şi să ridicaţi capacul de pe WC?				
ÎNTINDERE Aţi putut să: - vă întindeţi şi să coborâţi un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului? - vă aplecaţi să adunaţi haine de pe jos?				
APUCAREA UNOR OBIECTE Aţi putut să: - deschideţi portierele maşinii? - deschideţi borcane deja desfăcute? - deschideţi şi să închideţi robinetul?				
ACTIVITĂŢI Aţi putut să: - Faceţi drumuri scurte, ca de exemplu să mergeţi la cumpărături, la poştă sau să cumpăraţi ziarul? - Vă urcaţi şi să coborâţi din maşină? - Faceţi diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinăritul?				

Vă rugăm să bifaţi ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiţi de obicei pentru oricare dintre activităţile de mai sus:

Colac de WC încălţat	Cadă de baie cu bară de sprijin
Dispozitiv/scaun special montat în cadă	Dispozitive cu mâner lung pentru apucat
Desfăcător de borcane (pentru borcane deja desfăcute)	Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp
	Altul

Vă rugăm să bifaţi fiecare dintre categoriile de activităţi pentru care aveţi nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:

Igiena personală	Apucarea şi desfacerea unor obiecte
Întindere	Cumpărături şi treburi gospodăreşti

Scale analog vizuale
1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activităţile dumneavoastră?
Nu interferă ..... limitare severă
2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulceraţiile cu activităţile dumneavoastră?
Nu interferă ..... limitare severă

Data ..... Semnătură pacient .....

Evaluare	Valoarea iniţială	Data evaluării iniţiale	Valoarea actuală
HAQ-DI			
VAS Raynaud			
VAS ulceraţii			

Prescriptori
Medici din specialitatea reumatologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 81, cod (D002L): DCI ACITRETINUM

I. Definiţia afecţiunii: afecţiuni cutanate cu modificarea keratinizării (exemplu: psoriazis eritrodermic; psoriazis pustulos; psoriazis generalizat; tulburări severe de keratinizare: ihtioză congenitală, pitiriazis rubra pilar, boala Darier, etc.; alte tulburări de keratinizare, rezistente la alte tratamente).
II. Stadializarea afecţiunii: nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermato-venerolog.
III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):
a. Diagnostic de afecţiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermato-venerolog
b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimţământului informat (vezi anexă)
c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează
IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
a. Pentru adulţi doză de iniţiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermato-venerolog pentru 1 lună apoi doză de întreţinere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni
b. Pentru copii doza de iniţiere este maxim 35 mg/zi
c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermato-venerolog
V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
a. Monitorizarea clinică şi paraclinică a tratamentului se realizează: la iniţierea tratamentului, la o lună de la iniţiere, la 3 luni de la iniţiere şi apoi trimestrial
b. Monitorizarea clinică urmăreşte suprafaţa leziunilor, îndurarea leziunilor şi descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă; se monitorizează şi semnele şi simptomele hipervitaminozei A
c. Monitorizarea paraclinică urmăreşte: funcţia hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatice, pentru copii se va monitoriza creşterea osoasă (radiografii osoase)
VI. Criterii de excludere din tratament:
- Apariţia de reacţii adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la iniţierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare
VII. Reluare tratament (condiţii) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermato-venerolog
VIII. Prescriptori: medicul de specialitate dermatologie/venerologie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 82 cod (D11AH05): DCI DUPILUMABUM

*** Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum

A. Pacienţi cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică şi valori ale prolactinei serice ≥ 100 ng/ml sau de > 4X valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienţi cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** - rezistenţa fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei şi/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienţi cu prolactinoame care au dovedit intoleranţă (datorită reacţiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienţi cu prolactinoame operate, în condiţiile persistenţei unui rest tumoral funcţional.

E. Adenoamele cu secreţie mixtă de GH şi prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienţi cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceştia.

G. Pacienţi cu sindrom de tija hipofizară şi hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

H. Pacienţi cu Boala Cushing, cu persistenţa bolii post chirurgical şi/sau radioterapie, sau pacienţi cu Boala Cushing forma severă, în vederea pregătirii intervenţiei chirurgicale.

I. Pacienţi cu adenoame hipofizare nefuncţionale, persistente şi evolutive post chirurgie şi/sau radioterapie.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficienţă hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a) Valori ale prolactinei serice bazale ≥ 100 ng/ml sau valori ale prolactinei serice mai mari decât limita superioară a laboratorului dar mai mici de 100 ng/ml, cu excluderea altor cauze de hiperprolactinemie funcţională:

- excluderea unei sarcini în evoluţie: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG
- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicaţiei timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL
- insuficienţa tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficienţa hepatică sau renală severe;
- excluderea prezenţei macroprolactinei (dozare PRL după prealabila precipitare cu polietilenglicol);

b) Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau MRI, pentru localizare, raporturi cu structurile învecinate, dimensiuni: diametre.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor pentru alte terapii (susţinute prin documente anexate).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu cabergolinum:

- Biochimie generală: glicemie, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: gonadotropi + Estradiol (sex feminin) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (sex masculin).
- În cazul macroprolactinoamelor şi:

• GH bazal sau IGF1, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m., fT4, TSH

• Ex. oftalmologic: ex. FO, câmp vizual - În cazul sd. de compresiune optochiasmatică tratamentul de primă intenţie este cel chirurgical, cu excepţia modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

4. Evaluări hormonale şi imagistice (RMN) pentru pacienţii cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncţional

- Istoricul tratamentelor anterioare
- Dovada RMN a persistentei bolii şi a caracterului sau evolutiv
- Dozări hormonale (ciclu de cortizol, CLU, ACTH, test la Dexametazonă 1 mg)

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei tineri) şi de:

a. dimensiunile adenomului şi eventuală extensie extraselară, cu excepţia sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN şi examen oftalmologic).

b. existenţa insuficienţei hipofizare asociate;

c. dorinţa de concepţie în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creşterea progresivă a dozelor până la obţinerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariţia reacţiilor de intoleranţă.

Doza iniţială este de 0,25 - 0,5 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcţie de controlul simptomatologiei şi al secreţiei tumorale până la o doză maximă de 3 - 4 mg/săptămână. Ocazional, la pacienţi rezistenţi dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizării prolactinemiei) şi dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% în termen de 1 an), se poate creşte progresiv doza până la 11 mg/săptămână. (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011).

Durata tratamentului va fi de minim 2 ani în cazul răspunsului terapeutic adecvat.

În cazul prolactinomului, tratamentul cu cabergolinum poate fi întrerupt după minim 2 ani în care valorile prolactinei au fost în mod repetat normale cu condiţia ca examenul RMN să constate dispariţia prolactinomului sau persistenţa unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu > 50% faţă de cele iniţiale, dar constante la cel puţin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariţia valorilor patologice reprezentând indicaţie de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se menţin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă şi imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staţionar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu cabergolină vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog,** numit mai jos **medic evaluator.**

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

A. În primul an de tratament la 3, 6 şi 12 luni pentru stabilirea dozei eficace de terapie şi monitorizarea reacţiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei şi în funcţie de caz a celorlalţi tropi hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei şi dozarea testosteronului la bărbaţi, pentru aprecierea funcţiei reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcţie de dimensiuni şi de prezenţa complicaţiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care menţin în limite normale valorile prolactinei serice evaluările hormonale se pot face la intervale de 6 luni, iar cele imagistice la interval de 1 an (cu excepţia adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienţii cu prolactinom:
A. Criterii de control terapeutic optim:
• Simptomatologie controlată
• Valori normale ale prolactinei
• Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile iniţiale
B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:
• Simptomatologie controlată
• Valori normale ale prolactinei
• Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile iniţiale
C. Criterii de control terapeutic minim:
• Simptomatologie controlată
• Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menţinerea lor ≤ 2 x normal)
• Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar
3. Criterii de ineficienţă terapeutică:
• Menţinerea insuficienţei gonadice (clinic şi hormonal)
• Valori ale PRL > 2 x normal
• Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar
• Neinfluenţarea parametrilor hormonali în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la iniţierea tratamentului

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepţia pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opţional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)
- Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.
- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/săpt în cazul adenoamelor nefuncţionale.
- Absenţa diminuării parametrilor hormonali (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face şi de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 84, cod (G002N): DCI ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST

Combinaţii

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstrelor ca urmare a pierderii activităţii foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convenţional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârstă medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcţie de factori multipli, deşi simptomele ce reflectă declinul activităţii ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vaso-motorii, modificări involutive şi de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânului şi aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariţia osteoporozei, boli cardiovasculare, modificări psihice şi alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporţională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie şi prevenţia/tratarea osteoporozei şi reducerea riscului de fractură.

Terapia cu preparate estrogenice constituie cel mai eficient tratament pentru simptomatologia de tip vasomotor; se pot utiliza în acest scop toate formele de preparate estrogenice şi pe orice cale de administrare.

În cazul simptomelor vulvo-vaginale sau urinare, terapia locală este cea mai potrivită; sunt disponibile creme sau ovule cu estrogeni care au un grad de absorbţie sistemică însă aceasta este de aproximativ o pătrime din cel care corespunde administrării orale a unei doze similare.

De asemenea, administrarea estrogenilor scade în mod cert turnoverul osos şi previne pierderea de masă osoasă, reducând riscul de osteoporoză şi de fractură.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate
A. Paciente cu menopauză timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radic;
B. Femeia în perioada de postmenopauză care survine unei menopauze normal instalate în primii 5 ani după instalare pentru:
- tratarea simptomelor vaso-motorii moderate/severe asociate menopauzei care nu răspund la alte tipuri de terapie;
- simptome moderate/severe de atrofie vulvo-vaginală; se utilizează preparate intravaginale dacă tratamentul este ţintit pentru simptome vulvo-vaginale;
- prevenţia osteoporozei de postmenopauză; dacă indicaţia este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate (evaluări nu mai vechi de 6 luni):
A. anamneza şi examen clinic;
B. examen ginecologic;
C. investigaţii paraclinice:
- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babeş-Papanicolau;
- mamografie bilaterală;
- evaluarea densităţii minerale osoase - examen DXA - în prezenţa factorilor de risc pentru osteoporoză sau la cele cu fracturi de fragilitate.
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală;
- investigarea tulburărilor de coagulare.

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate:
- determinarea nivelului de FSH; o valoare peste 40 mUI/ml este diagnostică pentru menopauză; o valoare de peste 10 - 12 mUI/ml în ziua 3 a ciclului menstrual la femei în perimenopauză indică o rezervă ovariană diminuată.
- consult cardiologic cu EKG.

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL CNAS A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) şi de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicaţia va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvenţială sau continuă a progestativului; cea mai obişnuită schema terapeutică este cea secvenţială de mimare a secreţiei şi a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0,625 mg de Estrogeni Conjugaţi sau Estradiol

micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alţi produşi) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în acelaşi regim de 14 zile/lună - Progesteron micronizat 200 mg/zi sau Norethindronul 0,7 mg/zi.

Regimurile terapeutice continue constau în administrarea zilnică a unei combinaţii estro-progestative fără pauză caracteristică regimurilor secvenţiale. Dozele de estrogeni sunt aceleaşi cu cele menţionate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite şi utilizarea unor doze mai mici (2,5 mg Medroxiprogesteron, 100 mg Progesteron micronizat, 0,35 mg Norethindrone, Cyproteron acetat 1 mg).

Beneficiul major al acestui tip de administrare este absenţa sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu agenţi terapeutici estrogenici vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog**.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- clinică - în cazul tulburărilor vaso-motorii - prima vizită la 3 luni, apoi bianual;
- examen ginecologic - bianual;
- examene de laborator - examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic
- iniţial la 3 luni, apoi bianual;
- DXA în cazul osteoporozei - la minim 2 ani de tratament;
- mamografie bilaterală - anual;
- evaluare endometrială prin ecografie transvaginală - bianual.
- examen Babeş-Papanicolau - anual.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor şi de troficitate

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- menţinerea simptomatologiei de tip vegetativ şi atrofic
- scăderea densităţii minerale osoase sau apariţia de fracturi de fragilitate

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENŢI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBINATE

• Pacienţi cu contraindicaţii la tratamentul cu agenţi terapeutici estrogenici:
  - cancer de sân prezent, trecut, suspect;
  - alte boli maligne estrogen-sensibile cunoscute/suspecte;
  - sângerare genitală nediagnosticată;
  - hiperplazie endometrială netratată;
  - trombo-embolism venos - tromboză venoasă sau embolie pulmonară sau AHC de boli trombo-embolice;
  - boala trombo-embolică arterială recentă sau activă - angină, infarct miocardic;
  - HTA netratată;
  - Boala hepatică activă;
  - Dislipidemie severă;
  - Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau excipienţi;
  - Porfiria cutanea tarda.
  - Litiaza biliară - poate fi agravată de terapie;
  - Migrena cu aură.
• Paciente la mai mult de 5 ani de la instalarea menopauzei.
• Durata terapiei peste 5 ani.
• Intervenţiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenţiei.
• Apariţia reacţiilor adverse la tratament;
• Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare.

Prescriptori: Medici endocrinologi şi ginecologi, cu respectarea protocolului, iniţiază tratamentul, ce poate fi continuat şi de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 85 cod (G003N): DCI FOLLITROPINUM ALFA

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

INDICAŢII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat sau letrozol.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

1. Disfuncţii ovulatorii:
- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin şi masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Femei care nu au ovulaţie şi au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruaţie deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclu menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obişnuit începe cu 75 - 150 UI FSH în fiecare zi. Aceste doze pot fi crescute cu 37,5 - 75 UI la 7 sau, mai bine, la 14 zile, dacă este necesar, pentru a obţine un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depăşească 225 UI FSH. Dacă nu se va observa un răspuns după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se va prescrie un tratament cu doze iniţiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obţinut un răspuns optim, se administrează o singură injecţie cu alt medicament (hCG) la 24 - 48

ore după ultima injecţie cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul şi nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulaţie, nu au menstruaţie deloc şi au fost diagnosticate cu deficit de FSH/LH

Follitropinum alfa se administrează zilnic simultan cu lutropina alfa injectabilă. Un protocol comun de administrare începe cu 75 - 150 UI lutropina alfa împreună cu 75 UI de lutropina alfa.

În funcţie de răspunsul individual, se poate creşte doza de Follitropinum alfa cu 37,5 - 75 UI la un interval de 7 - 14 zile.

Dacă nu se observă un răspuns ovarian, ciclul trebuie abandonat. Pentru ciclul următor, se poate prescrie un tratament care să înceapă cu o doză mai mare de follitropinum alfa decât în ciclul abandonat.

Când răspunsul optim a fost obţinut, trebuie administrată o singură injecţie de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecţie de follitropinum alfa şi lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit şi hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbaţi infertili cu deficite hormonale

Hipogonadism hipogonadotrop - la minim 6 luni de la iniţierea terapiei cu hCG cu lipsă de răspuns pe spermatogeneză

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA SEXUL MASCULIN:

Follitropinum alfa se prescrie, de obicei, în doze de 150 UI de 3 ori pe săptămână în combinaţie cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puţin 18 luni.

SCHEMA DE TRATAMENT CU FOLLITROPINUM ALFA LA FEMEI:

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant aprox. 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)
3. Administrare hCG 5.000 - 10.000 UI în ziua a 10 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5.000 - 10.000 UI în ziua a 11 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI în zilele 11, 12, 13 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant aprox. 17 mm)

Administrare hCG 5.000 - 10.000 UI în ziua a 15 a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 4 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

În cazul obţinerii unui răspuns excesiv:

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.
2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.
4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B şi HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulaţiei
- Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparascopie
- Investigaţii imunologice
- Investigaţii genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

Investigaţii generale

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare abdomen, examenul genital - volum testicular, pilozitate

- Hemoleucograma

- Grupa sanguină

- Screening pentru Hepatita B şi HIV

- Spermocultură

- Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron
- Ecografie testiculară & prostată
- PSA
- Funcţie hepatică, glicemie, sideremie transaminaze
- Spermogramă - înainte de iniţiere
Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:
- Alte analize hormonale: funcţie tiroidiană, prolactină,
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Investigaţii genetice
- feritină, transferină, CTLF
- investigaţii imunologice
MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI PACIENTELOR DE SEX FEMININ:
A. Ecografie transvaginală
Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului
Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.
• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau r-hCG, pentru declanşarea ovulaţiei
• Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

_____
*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:
a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)
b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni
2. Analize hormonale:
- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal > 1 ng/ml (1.650 - 3.300 pmol/l)
Analize hormonale suplimentare:
- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă)
- Temperatura bazală
EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
Estradiolul plasmatic normal > 1.100 pmol/l (250 - 300 pg/ml)
dacă > 3.000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare
Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.
SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
- reducerea dozei de FSH
- amânarea administrării de hCG (coasting)
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3.000 pg/ml, (sau se recomandă Înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală)
- se poate face reducţie foliculară
EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
Debut: imediat postovulator
Forma uşoară:
- disconfort abdominal
- creştere în greutate
- distensie abdominală uşoară
- ovare de 5 - 8 cm diametru
Conduită terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale
Forma medie:
- greaţă, vomă, durere abdominală
- dispnee
- distensie abdominală, ascită moderată
- ovare < 12 cm diametru
Conduită terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual
- administrare de analgetice orale
Formă severă:
- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană
Conduită terapeutică:
- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină şi heparină
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză
3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):
Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm
Estradiol > 150 pg/ml/folicul
4. Factori de risc PENTRU SINDROMUL DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
- vârsta tânără
- masă corporală redusă
- sindromul ovarelor polichistice
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2.500 pg/ml
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană
MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI SEX MASCULIN:
- Spermogramă
- ±Spermocultură
- Testosteron
Criterii de eficienţă a tratamentului
- Valori ale testosteronului în limite normale
- Spermogramă - obţinere spermatozoizi viabili
VI. Criterii de excludere din tratament:
1. Reacţii adverse:
Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană
2. Comorbidităţi:
- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului şi hipofizei
- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformaţii incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina
- insuficienţa primară ovariană
- pentru sexul masculin - tumori testiculare, creşteri PSA - suspiciune carcinom de prostată

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 86, cod (G004N): DCI GANIRELIXUM

I. Definiţia afecţiunii

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

II. Tip de tratament

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- Condiţia esenţială - integritate anatomică şi funcţională a trompelor uterine.
- Ganirelixum se foloseşte împreună cu FSH - hormon foliculostimulant uman recombinant pentru prevenirea descărcărilor premature de hormon luteinizant (LH) la femeile la care se efectuează stimulare ovariană.
- Infertilitate neexplicată
- Infertilitate datorată ostilităţii cervicale
- Endometrioză uşoară
- Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Ganirelixum este folosit pentru a preveni vârful secretor (descărcarea prematură de LH) la pacientele la care se efectuează stimularea ovariană. **Stimularea ovariană cu FSH poate începe în ziua 2 a sau a 3-a a ciclului. Ganirelixum (0,25 mg) se injectează subcutanat o dată pe zi, începând cu ziua a 6-a a administrării de FSH.**

Începerea administrării de ganirelixum poate fi amânată în absenţa maturării foliculare, totuşi experienţa clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum şi FSH trebuie administrate aproximativ în acelaşi timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate şi folosite locuri diferite de injectare.

Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului şi mărimii de foliculi în curs de maturare, şi nu bazat pe valorile estradiolului circulant.

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionică umană. Din cauza timpului de înjumătăţire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecţii precum şi intervalul între ultima injecţie şi injecţia de hCG nu trebuie să depăşească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineaţa, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanşării ovulaţiei. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecţie trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanşării ovulaţiei.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Recomandăm o doză de 5 fiole/lună, cu posibilitatea compensării a 3 cicluri lunare

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenţi suficienţi foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă.
- Tumori de ovar
- Hemoragii vaginale nediagnosticate
- Insuficienţă ovariană primară
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice
- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Hipersensibilitate de hormonul GnRH
- Insuficienţa moderată sau severă a funcţiei hepatice
- Sarcină sau alăptare.

Comorbidităţi:

Reacţii adverse:

Ganirelixum poate provoca o reacţie cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o oră după injectare, incidenţa a cel puţin o reacţie locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum şi 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacţiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0,3% din pacienţi.

Profil Non-responder:

- Vârsta > 40 ani
- Istoric de răspuns ovarian slab anterior
- Istoric de chirurgie ovariană
- AFC redus, volum ovarian redus
- Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol
- Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)
- Nivel scăzut de inhibina B (sub 45 PG/Ml)
- Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/ml)

Non-compliant:

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

- 4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competenţă în tratamentul infertilităţii.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 87, cod (G005N): DCI LEVONORGESTRELUM

I. Definiţia afecţiunii

Indicaţii: menoragie idiopatică

II. Stadializarea afecţiunii

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserţia sistemului intrauterin să se facă în condiţii optime iar posibilitatea expulziei sistemului să fie diminuată la minimum.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Femei cu menoragie idiopatică: femei care prezintă sângerări menstruale funcţionale care depăşesc 80 de ml cantitativ şi 7 zile ca durată.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h necesită o singură administrare la 5 ani. Acesta eliberează în mod constant din rezervorul de pe braţul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reţine 5 ml sânge) şi prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse:

Reacţiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare şi se răresc cu timpul. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacţii adverse raportate în ordinea frecvenţei au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash şi prurit), secreţii vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziţiei, greaţă şi edeme. Ocazional s-au raportat alte reacţii adverse: creştere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacţii adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h a fost folosit pentru terapia de substituţie hormonală în combinaţie cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacţii adverse la sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h constau în modificări ale sângerării menstruale cum sunt: mici sângerări, scurtarea sau prelungirea perioadei menstruale, sângerări neregulate, oligomenoree, amenoree, hemoragii abundente, dureri de spate şi dismenoree.

Media zilelor cu sângerări mici scade gradat de la 9 la 4 zile în timpul primelor 6 luni de folosire. Procentajul femeilor care prezintă sângerare prelungită (> 8 zile) scade de la 20% la 3% în timpul primelor 3 luni de utilizare. În studiile clinice, în timpul primului an de utilizare, 17% dintre femei au prezentat amenoree cu durată de cel puţin 3 luni.

Când este folosit în combinaţie cu terapia de substituţie hormonală cu preparate estrogenice, pacientele aflate în perioada de instalare a menopauzei prezintă sângerări mici sau neregulate în primele luni de tratament. Sângerările scad în intensitate devenind minime în timpul primului an şi 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eşecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecţiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidenţa acestora este mică. Dispozitivul sau părţi din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriţi (chisturi ovariene funcţionale), care pot fi diagnosticaţi la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.

- Co-morbidităţi/Contraindicaţii

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componenţii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecţiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecţii ale tractului genital inferior; endometrită postpartum; avort septic în ultimele 3 luni; cervicită; displazie cervicală; cancer cervical sau uterin; hemoragie uterină de etiologie nediagnosticată; anomalii uterine congenitale sau dobândite incluzând fibroame care deformează cavitatea uterină; condiţii asociate cu creşterea sensibilităţii la infecţii; afecţiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder
- Nu este cazul
- Non-compliant
- Vedeţi reacţii adverse

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată (ex. Hepatita cronică virală)

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h se administrează o dată la cinci ani. Se poate repeta inserţia imediat după extragerea celui anterior.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 88, cod (G006N): DCI LUTROPINA ALFA

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:
- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

INDICAŢII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCŢIE DE CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicaţie terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficienţe de LH şi FSH.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

La femeile cu deficienţă de LH şi FSH, obiectivul tratamentului cu lutropină alfa în asociere cu FSH este de a dezvolta un singur folicul de Graaf matur, din care ovulul va fi eliberat după administrarea de gonadotropină umană corionică (hCG). Lutropina alfa trebuie administrată sub forma unor injecţii zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicaţie, toată experienţa clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obţinută în administrare concomitentă cu folitropină alfa.

Lutropina alfa se administrează subcutanat. Pulberea trebuie reconstituită imediat înainte de administrare, prin dizolvare cu solvent.

Tratamentul trebuie adaptat la răspunsul individual al pacientei, prin măsurarea dimensiunilor foliculului

prin ecografie şi a răspunsului estrogenic. Regimul terapeutic recomandat începe cu 75 UI lutropină alfa (un flacon) zilnic, împreună cu 75 - 150 UI FSH.

Dacă se consideră adecvată creşterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creşteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obţinerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecţie cu lutropina alfa şi FSH trebuie administrată o injecţie unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă că pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă şi în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanţelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulaţie poate duce la o insuficienţă prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare şi susţinerea fazei luteale.

Dacă se obţine un răspuns excesiv, tratamentul trebuie întrerupt, iar hCG nu se va administra. În ciclul următor, tratamentul trebuie reînceput cu o doză mai mică de FSH decât în ciclul anterior.

SCHEMA DE TRATAMENT CU LUTROPINA ALFA

1. Administrare de FSH 75 - 150 UI şi 75 UI lutropina alfa în zilele: 3, 4, 5, 6, 7 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm)

În cazul unui răspuns prezent:

1. Se menţine doza de 75 - 150 UI FSH şi 75 UI lutropina alfa în zilele 8, 9 ale ciclului
2. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 9 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)
3. Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 10-a ciclului

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa în zilele 8, 9, 10 ale ciclului

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua a 11-a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Se creşte doza de FSH cu 37,5 - 75 UI şi se menţine doza de 75 UI de lutropină alfa în zilele 11, 12, 13 ale ciclului.

În cazul unui răspuns prezent:

Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 14 a ciclului (endometru trilaminar 11 mm, foliculul dominant ~ 17 mm)

Administrare hCG 5000 - 10000 UI în ziua 15 a ciclului.

În cazul unui răspuns absent:

Poate fi acceptată extinderea duratei de tratament în orice ciclu până la 5 săptămâni.

Dacă nu s-a obţinut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

<u>În cazul obţinerii unui răspuns excesiv</u>:

Tratamentul trebuie oprit, nu se mai administrează hCG.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât cel anterior

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Parametrii clinici:

<u>Evaluarea cuplului</u>:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.
2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne.
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.
4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare).

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament;

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B şi HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulaţiei
- Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:

- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparascopie
- Investigaţii imunologice
- Investigaţii genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau rhCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual la 24 şi 48 ore după administrarea de hCG

---

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

<u>Se urmăreşte ecografic</u>:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei)

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni

2. Analize hormonale:

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l)

Analize hormonale suplimentare:
- Determinarea pick-ului LH de seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă);
- Temperatura bazală;

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml);
dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există risc de hiperstimulare
Prezenţa mai mult de 3 foliculi preovulatorii cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
- reducerea dozei de FSH;
- amânarea administrării de hCG (coasting);
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală);
- se poate face reducţie foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:
- disconfort abdominal;
- creştere în greutate;
- distensie abdominală uşoară;
- ovare de 5 - 8 cm diametru.

Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale.

Forma medie:
- greaţă, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:
- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;
- insuficientă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:
- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină şi heparină;
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de maturare foliculară):
Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm
Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:
- vârsta tânără;
- masă corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană;

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:
Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienţi.
Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

2. Comorbidităţi:
- carcinom ovarian, uterin sau mamar;
- tumori active, netratate ale hipotalamusului şi hipofizei;
- creşterea dimensiunilor ovarului sau apariţia chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice;
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută;
- malformaţii incompatibile cu sarcina, ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina;

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 89, cod (G007N): DCI TIBOLONUM

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale şi simptomatologia ei este consecinţa deficitului estrogenic prin declinul funcţiei hormonale ovariene.

Vârsta de apariţie a menopauzei este de 47 - 55 ani (în medie 51 de ani).

Simptomatologia menopauzei cuprinde:
- simptome vasomotorii (apar la cca 75% dintre femei): valuri de căldură, palpitaţii, tulburări de somn, cefalee;
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare;
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecţii recurente de tract urinar, incontinenţă urinară;
- simptome cardiovasculare: creşterea incidenţei bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creşterea colesterolului total şi a LDL colesterolului şi scăderea HDL cholesterol;
- osteoporoză şi fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creşterea resorbţiei osoase; femeile pierd în cursul vieţii cca 50% din osul trabecular şi 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, şold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate.

Indicaţii terapeutice:
- tulburări vasomotorii de menopauză (climax simptomatic);
- profilaxia tulburărilor trofice genito-urinare;
- prevenirea osteoporozei.

Se administrează femeilor cu menopauză recent instalată (1 - 4 ani), durata tratamentului este de 1 - 2 ani. Tibolonum se administrează oral, în doză de 2,5 mg/zi (un comprimat pe zi).

Evaluarea iniţială include:
- istoric familial/personal de: neoplasm mamar, hiperplazie endometrială, tromboflebită;
- examen clinic;
- TA;
- Glicemie, TGO, TGP;
- examen ginecologic;
- mamografie;
- ecografie utero-ovariană (endometru);
- EKG, examen cardiologic.

Monitorizarea tratamentului se va face anual cu: mamografie, examen ginecologic, ecografie endometru (grosime endometru).

Criterii de excludere din tratament: istoric familial/personal de neoplazii estrogeno-dependente (sân, endometru), icter, hipertensiune arterială, migrene-cefalee severă, tromboembolism, sângerări vaginale.

Contraindicaţiile terapiei cu tibolonum:
- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru);
- HTA;
- Diabet zaharat;
- Astm bronşic;
- Lupus eritematos systemic;
- Epilepsie;
- Migrenă/cefalee severă;
- Otoscleroză;
- Sechele AVC, BCI;
- Boli hepatice;

Prescriptori: medici endocrinologi şi ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 90, cod (G008N): DCI FOLLITROPINUM BETA

I. Definiţia afecţiunii

Anovulaţie cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice).

II. Stadializarea afecţiunii

Nu e cazul.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Disfuncţii hipotalamo-pituitare OMS-2:
- Amenoree/oligomenoree.
- FSH prezent/scăzut.
- Prolactină normală.
- Ovar polichistic.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Există mari variaţii inter şi intraindividuale ale răspunsului ovarelor la gonadotropinele exogene. Acest lucru face imposibilă stabilirea unei scheme uniforme de dozare. Stabilirea unei scheme de dozare necesită ecografie foliculară şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de estradiol.

Trebuie avut în vedere că în medie doza de FSH eliberată de către stilou este cu 18% mai mare comparativ cu o seringă convenţională, de aceea când se schimbă de la seringă la stilou, pot fi necesare mici ajustări ale dozei pentru a preveni administrarea unei doze prea mari.

O schemă de tratament secvenţial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puţin 7 zile, până la 14 zile.

Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Anovulaţia cronică:

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creşterea foliculară şi/sau concentraţiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creştere zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menţine doza zilnică până când se obţin condiţiile preovulatorii.

Condiţiile preovulatorii se obţin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puţin 18 mm diametru şi/sau sunt atinse concentraţiile plasmatice de estradiol de 300 - 900 picograme/ml (1000 - 3000 pmol/l)

De obicei sunt suficiente 7 - 14 zile de tratament pentru atingerea acestui stadiu. În acest moment se întrerupe administrarea de follitropinum beta şi ovulaţia poate fi indusă prin administrarea de gonadotropină corionică umană (HCG).

Doza zilnică trebuie scăzută dacă numărul foliculilor care răspund la tratament este prea mare sau concentraţiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentraţiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezenţa unor foliculi preovulatori multipli care depăşesc 14 mm semnalează riscul unei sarcini multiple. În acest caz, administrarea de HCG trebuie întreruptă, iar sarcina trebuie evitată pentru a preveni o sarcină multiplă.

VI. Criterii de excludere din tratament:
- Hipersensibilitate la substanţă activă.
- Tumori de ovar.
- Hemoragii vaginale nediagnosticate.
- Insuficienţă ovariană primară.
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice.
- Malformaţii ale organelor genitale incompatibile cu sarcina.
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.
- **Comorbidităţi:**

Reacţii adverse:

Reacţii locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roşeaţă, edem local, mâncărime, majoritatea fiind uşoare şi trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacţii generalizate incluzând eritem, urticarie, erupţie cutanată şi prurit. În cazuri foarte rare, ca şi la alte gonadotrofine tratamentul poate fi asociat cu trombembolii.

3% din femei pot dezvolta OHSS.

- **Profil Non-responder:**

Vârsta > 40 ani
Istoric de răspuns ovarian slab anterior
Istoric de chirurgie ovariană
AFC redus, volum ovarian redus
Estradiol scăzut E2 sub 50 pg/mol
Nivel înalt de FSH în ziua a 3-a cm (peste 20 IU/L)
Nivel scăzut de inhibină B (sub 45 PG/Ml)
Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/Ml)

- **Non-compliant:**

Nu este cazul.

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată
- 4 cicluri de tratament

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 91, cod (G009N): DCI SOLIFENACINUM SUCCINAT

I. Definiţia afecţiunii

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecţiune complexă caracterizată prin imperiozitate micţională însoţită sau nu de incontinenţă urinară, asociată de obicei cu polachiurie şi nocturie, în absenţa

infecţiei sau a altei patologii dovedite (definiţie ICS - Societatea Internaţională de Continenţă).

II. Stadializarea afecţiunii

TIP	SIMPTOME PREZENTE
Vezica hiperactivă "uscată"	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**
Vezica hiperactivă "umedă"	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie,** plus **Incontinenţă urinară**
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin urgenţă	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, plus **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă principală **incontinenţa urinară prin urgenţă**
Vezica hiperactivă cu incontinenţă urinară predominant prin stres	**Imperiozitate micţională,** de obicei asociată cu **polachiurie** şi/sau **nocturie**, plus **Incontinenţă mixtă** având ca şi componentă principală **incontinenţa urinară de stres**
Incontinenţă urinară de stres	**Incontinenţă urinară la efort,** sau după strănut sau tuse

Abrams & Wein. Urology 2000; 55 (5 Suppl): 1 - 2

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Tratamentul simptomatic al incontinenţei de urgenţă şi/sau frecvenţei crescute şi urgenţei micţiunilor, aşa cum pot apărea la pacienţii de sex feminin şi masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi inclusiv vârstnici

Doza recomandată este de 5 mg solifenacinum succinat o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită la 10 mg solifenacinum succinat o dată pe zi.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

Populaţii speciale

Pacienţi cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie trataţi cu prudenţă (clearance creatinină <= 30 ml/min) şi nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi trataţi cu precauţie fără a depăşi 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenţi ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alţi inhibitori potenţi ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate şi tolerabilitate pentru Solifenacinum succinat atât în tratamentul pe termen scurt, cât şi în tratamentul de lungă durată. (ref Con Keller, LindaCardozo, Christopher Chapple, Francois Haab, Arwin Ridder: **Improved Quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin, 2005 BJU International/95, 81 - 85**)

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Contraindicaţii**

Solifenacinum succinat este contraindicat la:

- Pacienţii cu retenţie urinară, tulburări severe gastrointestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust şi la pacienţi cu risc pentru afecţiunile de mai sus.
- Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului;
- Pacienţi sub hemodializă;
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.
- Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau cu insuficienţă hepatică moderată, aflaţi în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

- **Reacţii adverse**

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului succinat, acesta poate produce reacţii adverse anticolinergice, în general uşoare până la moderate. Frecvenţa reacţiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacţie adversă raportată este uscăciunea gurii. Aceasta a apărut la 11% din pacienţii trataţi cu 5 mg o dată pe zi şi la 22% din pacienţii trataţi cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienţilor trataţi cu placebo. Severitatea reacţiei a fost în general uşoară şi nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informaţiile obţinute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

Clasificarea MedDRA pe sisteme şi organe	**Comune > 1/100, < 1/10**	**Neobişnuite > 1/1000, < 1/100**	**Rare > 1/10000, < 1/1000**
Gastrointestinale	Constipaţie Greaţă Dispepsie Durere abdominală	Reflux gastroesofagian Uscăciunea gâtului	Obstrucţia colonului Impastarea fecalelor
Infecţii şi infestări		Infecţii de tract urinar Cistite	
Sistem nervos		Somnolenţă Disgeuzie	
Tulburări oculare	Vedere înceţoşată	Uscăciune oculară	
Tulburări generale şi la locul de administrare		Oboseală Edemul membrului inferior	
Tulburări toracice, respiratorii şi mediastinale		Uscăciune nazală	
Tulburări dermatologice şi subcutanate		Piele uscată	
Tulburări renale şi urinare		Dificultăţi micţionale	Retenţie urinară

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacţii alergice. Totuşi, apariţia reacţiilor alergice nu poate fi exclusă.

- **Comorbidităţi**

Atenţionări şi precauţii speciale

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micţiunilor frecvente (insuficienţa cardiacă sau afecţiune renală). În cazul infecţiei urinare, se va iniţia un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauţie la pacienţii cu:

- risc crescut de retenţie urinară prin obstrucţie subvezicală semnificativă clinic;
- tulburări obstructive gastrointestinale;
- risc de motilitate gastrointestinală scăzută;
- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;
- insuficienţa hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăşi 5 mg la aceşti pacienţi;
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol;

- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienţi sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonaţi);
- neuropatie autonomă.

Siguranţa şi eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienţi cu etiologie neurogenică a hiperactivităţii detrusorului.

Pacienţilor cu probleme de intoleranţă ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactaza sau tulburări în absorbţia glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puţin 4 săptămâni.

Sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile de la femei însărcinate în timpul tratamentului cu solifenacinum succinat.

Studiile la animale nu indică efecte directe nocive asupra fertilităţii, dezvoltării embrionare şi fetale sau asupra naşterii. Riscul potenţial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauţie în administrarea la gravide.

Alăptare

Nu există date despre excreţia Solifenacinului succinat în laptele matern. La şoareci, solifenacinum succinat şi/sau metaboliţii săi au fost excretaţi în lapte, determinând o incapacitate de a supravieţui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

- **Non-respondenţi**

Nu există date clinice.

- **Non-complianţi**

În general, complianţa la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) şi aproximativ 90% din pacienţii trataţi cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referinţă: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg şi 10 mg

VII. Prescriptori

Medicii specialişti ginecologi, urologi şi uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripţia şi medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 92, cod (G010N): DCI TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT

Indicaţii

Tolterodina şi Solifenacin fac parte **din arsenalul terapeutic de primă linie**, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinenţă urinară, frecvenţă crescută a micţiunilor** şi **incontinenţă prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca şi terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice şi enurezis nocturn.

Tratament

Doze

• **Tolterodinum**

Pentru comprimatele cu eliberare rapidă se administrează oral 2 mg de două ori pe zi. Doza poate fi redusă la 1 mg de două ori pe zi funcţie de răspunsul individual şi toleranţă. Pentru capsulele cu eliberare prelungită se administrează oral 4 mg o dată pe zi, doză ce poate fi redusă la 2 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi asociate cu lichide. În caz de reducere semnificativă a funcţiei renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă şi nu mai mult de 2 mg o dată pe zi pentru capsulele cu eliberare prelungită.

• **Solifenacinum**

Doza zilnică recomandată este de 5 mg/zi. Dacă această doză este bine tolerată, aceasta poate fi crescută până la 10 mg/zi. Comprimatele de solifenacin se înghit întregi, asociate cu lichide. Pentru pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/zi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 93, cod (H003N): DCI CINACALCET HIDROCLORID

Indicaţii

Cinacalcet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecţionate:

1. iPTH peste 300 pg/mL (peste 5 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive în interval de 3 luni;
2. absenţa corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceştia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată > 10.2 mg/dL) şi hiperfosfatemiei (> 5.5 mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei şi reducerea dozelor;
3. calcemie totală corectată ≥ 8.4 mg/dL;
4. aluminemie < 20 μg/L sau între 20 - 60 μg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) şi a valorilor calciului şi fosfaţilor serici (vezi mai sus).

Doze

Doza de iniţiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreţinere: între 30 - 180 mg/zi şi trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creşterea secvenţială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariţia hipocalcemiei:

- 30 mg/zi → 30 mg x 2/zi → 90 mg/zi → 60 mg x 2/zi → 90 mg x 2/zi, în funcţie de:

1. în funcţie de calcemie (clinic şi paraclinic):

a. calcemie totală corectată > 8,4 mg/dL - doza de cinacalcet este menţinută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL şi/sau apariţia semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza de cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se creşte concentraţia calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaţilor vitaminei D (dacă fosfatemia este < 5,5 mg/dL şi produsul fosfo-calcic < 55 mg^2/dL^2). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie şi reducerea calcemiei totale corectate după aceste măsuri terapeutice, va fi întreruptă temporar administrarea cinacalcet;

c. calcemie totală corectată sub 7,5 mg/dL - se întrerupe temporar administrarea cinacalcet.

După creşterea calcemiei > 8,4 mg/dL şi dispariţia semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcţie de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menţine aceeaşi doză;

b. peste 300 pg/mL - se creşte doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariţia hipocalcemiei;

c. sub 150 pg/mL - se întrerupe administrarea cinacalcet.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de:

1. Hipocalcemie (calcemia totală corectată sub 7,5 mg/dL).
2. Hipocalcemie (calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL) cu semne clinice persistente de hipocalcemie.
3. iPTH sub 150 pg/mL.
4. Neresponsivitate la cinacalcet:

a. persistenţa iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet şi utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariţia complicaţiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic,

ruptura tendonului muşchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

Monitorizare

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată) - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;
2. Fosfatemie şi produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi lunar;
3. iPTH - lunar în fazele de iniţiere şi ajustare a dozei, apoi trimestrial;
4. Aluminemie - anual.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 94, cod (H004E): DCI CETRORELIXUM

I. Definiţia afecţiunii:

Infertilitate: absenţa concepţiei după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundităţii lunare în populaţia generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se aşteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obţină o sarcină.

Indicaţii ale stimulării ovariene în infertilitate:

1. Disfuncţii ovulatorii:
- Oligoovulaţia (ovulaţii rare, neregulate)
- Anovulaţia (ovulaţie absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficienţe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH şi LH. Administrarea concomitentă de FSH şi LH, tratament de primă intenţie.

CLASIFICAREA DISFUNCŢIILOR OVULATORII (OMS)

OMS Grup I: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producţie de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicaţie terapeutică: administrarea de primă intenţie de FSH şi LH

OMS Grup II: Disfuncţii hipotalamo-hipofizare, disfuncţii ale ciclului menstrual, deficienţe ale fazei luteale. Producţie endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

II. Stadializarea afecţiunii:

Afecţiune cronică

Indicaţiile tratamentului:

Prevenirea ovulaţiei premature la pacientele aflate în perioada stimulării ovariene.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

Parametri clinico-paraclinici:
- Absenţa afecţiunilor care contraindică sarcina
- Absenţa infecţiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col şi sperma partenerului
- Uter şi cel puţin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Cetrorelixum 0,25 mg se administrează injectabil subcutanat în peretele abdominal inferior.

Prima administrare de cetrorelixum 0,25 mg trebuie efectuată sub supravegherea unui medic şi în condiţii ce permit instituirea de urgenţă a tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor alergice/pseudoalergice.

Următoarea injecţie poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor şi simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecinţele acesteia şi necesitatea unei intervenţii medicale imediate.

Conţinutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineaţa, fie seara. După prima administrare se recomandă ţinerea sub observaţie a pacientei timp de 30 minute pentru siguranţa că nu apar reacţii alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situaţii trebuie să fie disponibile urgent.

Administrarea matinală: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a sau a 6-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 până la 120 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulaţiei.

Administrarea de seară: Tratamentul cu cetrorelixum 0,25 mg trebuie început în ziua a 5-a a stimulării ovariene (aproximativ la 96 ore până la 108 ore după iniţierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante şi se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulaţiei.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcţie de răspunsul individual la tratament al pacientei.

SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIŞTI GnRH (CETRORELIXUM):

1. Administrare de FSH 150 UI în zilele: 2, 3, 4, 5, 6 ale ciclului;
2. Administrare de antagonist GnRH (Cetrorelixum): 0,25 mg în ziua 5 sau 6 a ciclului (în funcţie de ora administrării);
3. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 7 a ciclului (endometru trilaminar 8 mm, foliculul dominant ~ 14 mm);
4. Administrare de FSH 225 UI şi 0,25 mg Cetrorelixum/zi în zilele (5), 6, 7, 8, 9 ale ciclului;
5. Monitorizare: ecografie transvaginală în ziua 10 a ciclului (endometru trilaminar 10 mm, foliculul dominant > 17 mm);
6. Administrare hCG 10000 UI în ziua 10 a ciclului

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Parametrii clinici:

Evaluarea cuplului:

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilităţii, metode de contracepţie utilizate şi durata de timp, stil de viaţă (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiţie fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiaţii sau toxice, traume, stres.
2. Antecedente medicale familiale: afecţiuni genetice, afecţiuni maligne;
3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare şi evoluţia lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecţii pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieţii sexuale (disfuncţii sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreţie de mucus, conizaţie, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecţioase şi vaccinări.
4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupaţia (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecţii (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcţia sexuală (frecvenţa coitului, erecţie/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc şansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariţiei situaţiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament.

Parametrii paraclinici:

1. Investigaţii paraclinice ce trebuiesc efectuate înaintea începerii tratamentului:

INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ

A. Investigaţii generale:

- Examen clinic general: înălţime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului
- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatită B şi HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunităţii la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulaţiei
- Ecografie genitală

B. Investigaţii suplimentare în funcţie de patologia individuală:
- Analize hormonale: TSH. Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparascopie
- Investigaţii imunologice
- Investigaţii genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreţie vaginală

INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN

MONITORIZAREA DIN TIMPUL TRATAMENTULUI:

A. Ecografie transvaginală

Periodicitate: în ziua 2, 7, 10, 14 a ciclului

Se recomandă monitorizare ecografică zilnică la un diametru al foliculului > 14 mm.

• Când foliculul dominant are un diametru egal sau mai mare de 17 mm se administrează hCG sau rhCG, pentru declanşarea ovulaţiei

• Se recomandă raport sexual a doua zi după administrarea de hCG

_____

*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmăreşte ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulaţiei);

b. evaluarea numărului şi mărimii foliculilor ovarieni.

2. Analize hormonale:
- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 şi 14: se estimează 150 - 200 pg/ml pentru un folicul evolutiv;
- Dozare de Progesteron în ziua 21 - 23: nivelul ideal < 1 ng/ml (1650 - 3300 pmol/l).

Analize hormonale suplimentare:
- Determinarea pick-ului de LH seric/urinar în ziua 8 - 9 (dacă LH > 10 UI/l şansa de succes este redusă);
- Temperatura bazală.

EVALUAREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Estradiolul plasmatic normal > 1100 pmol/l (250 - 300 pg/ml);
dacă > 3000 pmol/l (> 900 pg/ml) există **risc de hiperstimulare**;

Prezintă mai mult de 3 foliculi preovulatori cu dimensiuni de peste 14 mm diametru.

SCĂDEREA RISCULUI DE SINDROM DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:
- reducerea dozei de FSH;
- amânarea administrării de hCG (coasting);
- anularea ciclului înainte de administrarea de hCG, dacă există peste 3 foliculi cu diametru mai mare de 16 mm sau peste 6 foliculi cu diametru mai mare de 13 mm, sau dacă nivelul estradiolului este > 3000 pg/ml, (sau se recomandă înlocuirea hCG cu Progesteron pentru susţinerea luteală);
- se poate face reducţie foliculară.

EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:

Debut: imediat postovulator

Forma uşoară:
- disconfort abdominal;
- creştere în greutate;
- distensie abdominală uşoară;
- ovare de 5 - 8 cm diametru;

Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma medie:
- greaţă, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascită moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

Conduita terapeutică:
- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutăţii şi urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor şi a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

Forma severă:
- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentraţie, hipovolemie, oligurie;
- insuficienţă renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

Conduita terapeutică:
- spitalizare, monitorizare clinică şi paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină şi heparină;
- prudenţă deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteză, toracocenteză;

3. Criterii de eficienţă a tratamentului (criterii de măturare foliculară):
- Foliculul dominant > 17 mm sau 2 - 3 foliculi > 15 mm
- Estradiol > 150 pg/ml/folicul

4. Factori de risc:
- vârsta tânără;
- masa corporală redusă;
- sindromul ovarelor polichistice;
- valoare mare sau rapid crescătoare a estradiolului > 2500 pg/ml;
- dezvoltarea a numeroşi foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

VI. Criterii de excludere din tratament:

1. Reacţii adverse:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienţi
- Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

2. Comorbidităţi: Paciente cu afecţiuni renale sau hepatice moderate sau severe

3. Sarcina şi alăptarea

4. Menopauza

VII. Reluare tratament (condiţii) - doar pentru afecţiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată

În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu gonadotropi sau a unui răspuns excesiv sau a întreruperii tratamentului de către medicul specialist în cazul apariţiei unei reacţii adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleaşi condiţii de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcţie de răspunsul individual al pacientei.

VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie şi endocrinologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE ŞI LA ADULŢI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREŞTERE

Tratamentul cu hormon de creştere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea securităţii terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicaţiilor din acest protocol.

A. COPII

SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII

Promovarea pe termen scurt şi lung a unei creşteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creştere (GH), sindrom Turner, mutaţii SHOX, copii născuţi mici pentru vârsta gestaţională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ, atingerea înălţimii finale a populaţiei de referinţă, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menţionate.

Substituţia GH după închiderea cartilajelor de creştere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziţie.

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE

I. 1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficienţă demonstrabilă de hormon de creştere (GH)**, prin integrarea criteriilor auxologice cu investigaţii biochimice, hormonale şi auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ*):

- Criteriul auxologic
- Talie < **-2,5 DS** faţă de media pentru vârstă sau sex

sau

Talie între -2 şi -2,5 DS şi accentuarea deficitului statural cu 0,5 DS/an sau cu 0,7 DS/2 ani sau cu 1 DS/interval nedefinit

sau

Talie între -2 şi -2,5 DS şi talie mai mică cu **1,6 DS** sub talia ţintă genetic

- Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere faţă de vârsta cronologică
- Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreţiei GH (**anexa 1**) sau 1 test negativ şi o valoare a IGF-1 în ser mai mică decât limita de jos a normalului pentru vârstă. În cursul testelor sunt necesare minim 4 probe de GH.
- Primingul este **obligatoriu** la fete > 13 ani şi la băieţi > 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

Se recomandă efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică > 10 ani şi băieţi > 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puţin de 2 DS sub media populaţiei de referinţă (în limite normale).

_____

*) EXCEPŢII/SITUAŢII PARTICULARE:

Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creştere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

- la această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului şi/sau neurochirurgului.

Pacienţii cu deficit de GH dobândit postoperator şi/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă şi sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

Nou-născuţii**), sugarii şi copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente şi/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrice de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) şi/sau coexistenţa a cel puţin încă unui deficit de hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreţiei.

_____

**) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie şi de o valoare GH < 5 ng/ml.

Nanismul idiopatic este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 şi are aceeaşi indicaţie de principiu dacă îndeplineşte concomitent **toate** următoarele condiţii:

- au statură mai mică sau egală -3 DS faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex;
- statură mai mică de 2 DS faţă de talia medie parentală exprimată în DS;
- au VO normală sau întârziată faţă de vârsta cronologică;
- au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
- fără istoric de boli cronice, cu status nutriţional normal (IMC > -2 DS pentru vârstă şi sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creşterii

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată **fetelor cu sindrom Turner şi copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleţie completă sau mutaţii).**

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

- Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
- Se recomandă iniţierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creşterii (talie sub -1,8 DS faţă de media populaţiei normale) şi părinţii/aparţinătorii sunt informaţi în legătură cu riscurile şi beneficiile acestei terapii;
- Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleţia unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca şi insuficienţă ovariană primară;
- La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenţei cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidenţiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezenţa la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauţie şi consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

Această indicaţie se codifică 865.

I.1.3. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandabilă la copiii cu **boală renală cronică (filtrat glomerular sub 75/ml/min/1.73 mp sup corp)** cu condiţia **să îndeplinească toate condiţiile de mai jos:**

- talie < -2 DS;
- criteriile de velocitate descrise la 1.1;
- status nutriţional optim;
- anomaliile metabolice minimizate;
- terapia steroidă redusă la minim.

În timpul terapiei este obligatoriu:

- Asigurarea unui aport caloric adecvat şi a unui aport proteic optim;
- Corectarea anemiei;
- Corectarea acidozei (bicarbonat seric > 22 mEq/l);
- Tratarea osteodistrofiei renale (Nivelul fosforului seric nu mai mare de 1,5 ori faţă de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 şi PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);
- Administrare de derivaţi de vitamina D.

Această indicaţie se codifică 251.

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestaţională (SGA, MVG)** este indicată şi este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc **toate** următoarele criterii:

- Au greutatea la naştere sub 2 DS sau/şi lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaţionale (**anexa 2**);
- Au la 4 ani o statură < -2,5 DS;
- Au vârsta osoasă normală/mai mică decât vârsta cronologică;
- Au IGF-1 mai mic sau normal pentru vârstă.

Sindromul Russell Silver (SRS) este considerat o formă de nanism SGA şi are aceeaşi indicaţie de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - **anexa 3** - după efectuarea diagnosticului diferenţial).

Consideraţii de terapie:

- Boala necesită îngrijire multidisciplinară (comisie alcătuită din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Vârsta recomandată de începere a tratamentului este de 4 ani;
- Copiii cu SRS cu vârstă mai mică de 4 ani pot fi avuţi în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate şi cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Se recomandă temporizarea iniţierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

Această indicaţie se codifică 261.

Consideraţii tehnice

Standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România - **anexa 4** (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

Standardele antropometrice pentru definirea nou-născutului cu greutate mică la naştere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21st - **anexa 2** (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

Aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internaţional acceptat (IRP IS 98/574)

Valoarea limită (cutoff) pentru GH în cursul testelor este de 7 ng/ml inclus

Testele recomandate pentru diagnosticul deficitului de GH sunt cuprinse în **anexa 1**

Diagnosticul şi tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

DS talie medie parentală = [(DS talie mamă + DS talie tată)/2] x 0,72

Primingul se va realiza:

- la fete cu Oestrogel 1/2 regleta/zi (adică 0,75 mg/zi estradiol) 4 zile, cu test efectuat a 5-a zi
- la băieţi cu testim/androgel 1/2 doza (25 mg/zi) 4 zile cu test efectuat a 5-a zi sau Testosterone propionat 50 mg - testare după 7 zile
- atât la fete cât şi la băieţi ß-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

- criterii antropometrice*)
- radiografie pumn mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);
- dozare IGF-1*);
- dozare GH după minim 2 teste de stimulare (testele din anexa 4)**).
- biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină*)
- dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene*); atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcţiei suprarenale sau gonadice*).
- imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale**) (la pacienţii de la punctul 1.1).
- în funcţie de categoria de pacienţi eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular*), excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice).

II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROTOCOLUL DE TRATAMENT CU SOMATROPINUM LA COPIII CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ

Deficienţa staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situaţie "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENŢĂ STATURALĂ

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecţiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creşterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situaţii de oprire definitivă a tratamentului") sau apariţia efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. **Se va folosi doza minimă eficientă şi dozele se vor manipula în funcţie de încadrarea diagnostică şi de răspunsul la terapie.**

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)

IV.1. Iniţierea şi monitorizarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copil dintr-o clinică de endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie (Bucureşti, Cluj, Tg. Mureş, Iaşi, Timişoara, Constanţa, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

- auxologici
- de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcţie tiroidiană şi dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)
- clinic (efecte adverse)
- aderenţa la tratament

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în nanismul prin deficit GH un câştig DS talie de cel puţin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câştig în DS talie de cel puţin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi **sau**
- Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an **sau**
- Atingerea taliei dorite **sau**
- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
- Neîndeplinirea criteriului de eficienţă terapeutică specific de la punctul IV.2.

V. Prescriptori: medici endocrinologi şi/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări.

B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIŢIE (COPILĂRIE-ADULT):

Perioada de tranziţie la pacienţii cu deficit de hormon de creştere (DGH) cu debut în copilărie - este definită ca o etapă de dezvoltare care începe la mijlocul adolescentei până la 6 - 7 ani după atingerea înălţimii

adulte.

Chiar dacă o viteză de creştere sub 2 cm pe an la un adolescent indică faptul că creşterea statură se încheie, o creştere somatică dependentă de hormonul de creştere (GH) va continua în următorii ani; hormonul de creştere are efecte asupra metabolismului osos şi lipidic, compoziţiei corpului şi calităţii vieţii (QoL), şi după atingerea înălţimii adulte;

Diagnosticul de DGH persistent este important, deoarece pacienţii necesită continuarea tratamentului cu hormon de creştere uman recombinant (rhGH) pentru a obţine mineralizarea completă a scheletului şi pentru a preveni potenţialele modificări ale compoziţiei corporale şi ale metabolismului lipidic găsite la adulţii cu DGH.

După oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creşterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de creştere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistenţa a deficitului GH şi oportunităţii iniţierii tratamentului cu somatropinum în doză substitutivă.

Reevaluarea în acest scop se va face la interval de 1- 2 luni după întreruperea terapiei de promovare a creşterii cu Somatropinum -de către medicul care a iniţiat şi monitorizat terapia în scopul promovării creşterii.

Retestarea nu este necesară la:

• pacienţii în tranziţie cu deficite hormonale hipofizare multiple (≥ 3) indiferent de cauză şi niveluri scăzute de IGF-1 seric (<-2,0 SDS);

• la pacienţii cu defecte genetice dovedite care afectează axele hipotalamo-hipofizare;

• la pacienţii cu defecte structurale ale regiunii hipotalamo-hipofizare cu excepţia neurohipofizei ectopice

La aceşti pacienţi terapia cu rhGH poate fi continuată în scop substitutiv.

Pacienţi care se vor reevalua printr-un test de stimulare de GH în faza de tranziţie:

• pacienţi cu **DGH izolat idiopatic**, care au niveluri de IGF-1 seric normal- scăzute (între 0 şi -2 SDS) sau scăzute (< -2 SDS) ;

• pacienţi cu **DGH idiopatic** care asociază încă un deficit adenohipofizar;

• pacienţi cu **DGH izolat** cu hipoplazie hipofizară sau neurohipofiza ectopică;

• istoric de iradiere craniană (la aceşti pacienţi -se are în vedere retestarea şi mai târziu în timpul perioadei de tranziţie sau la vârsta adultă- dacă dovedesc status de suficienta GH la prima testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cât dozele de radiaţii sunt mai mari şi cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.

Atunci când sunt prezente şi alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;

La pacienţii cu **DGH izolat idiopatic - şi IGF-1 seric ≥ 0 SDS**, - retestarea şi terapia cu rhGH nu sunt necesare; cu toate acestea, este rezonabil să se continue urmărirea pe termen lung în cazul în care dezvoltă DGH întârziat.

Pot fi utilizate ca şi teste de stimulare ale secreţiei GH:

- **Testul la insulină ITT** (folosind cut-off: GH = 5,0 ng/ml dar dacă testul este contraindicat sau nu este fezabil să fie efectuat se poate efectua

- **Testul la Arginina + GHRH*** (folosind cut-off în funcţie de IMC): IMC < 25 kg/m^2 - GH < 11 ng/ml; IMC 25 - 30 kg/m^2 - GH < 8 ng/ml; IMC > 30 kg/m^2, GH < 4 ng/ml) sau

- **Testul la glucagon** (folosind un cut-off GH de 3 ng/ml) sau

- **Testul Macimorelină*)** (folosind un cut-off GH = 2,8 ng/ml).

_____

(* preparatele nu sunt înregistrate în România)

În momentul întreruperii rhGH şi reevaluării statusului axei GH-IGF1, pacientul trebuie să aibă şi o evaluare completă care să includă: compoziţia corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic şi glucidic . Dacă DGH este confirmat şi este reinstituită terapia rhGH în scop substitutiv - aceste examene trebuiesc efectuate periodic, aşa cum este prezentat în secţiunea C.

La reluarea terapiei cu rhGH la pacienţii în tranziţie, poate fi luată în considerare doza rhGH la 50% din doza utilizată în copilărie.

Ulterior se poate trece la doza pentru persoanele de sub 30 ani respectiv 0,4 - 0,5 mg/zi. Nivelurile serice de IGF-1 trebuie monitorizate pentru a evita depăşirea limitei superioare a intervalului normal (IGF-1 >2 SDS). Doza trebuie modificată în funcţie de răspunsul clinic, nivelurile serice de IGF-1, efectele secundare şi considerentele individuale ale pacientului .Pacienţii vor fi monitorizaţi ca tineri adulţi conform secţiunii C.

C. <u>ADULŢI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREŞTERE</u>

Introducere

Deficitul de hormon de creştere la adult (DGHA) este o entitate clinică bine conturată, important de diagnosticat datorita consecinţelor sale. Astfel DGHA se poate asocia cu reducerea calităţii vieţii, în special prin reducerea forţei musculare şi a capacităţii de efort, alterarea compoziţiei corporale (reducerea masei musculare şi creşterea ţesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Însă DGHA este de asemenea asociat cu insulinorezistenţa şi alterarea factorilor de risc cardiovascular. Pe termen lung, este cunoscut faptul că pacienţii cu hipopituitarism şi deficit de GH au o prevalenţă crescută a bolilor cardiovasculare (Toogood A 2004) şi a diabetului zaharat (Abs R 1999). În prezent, există studii care au arătat ca tratamentul cu hormon de creştere ameliorează insulinorezistenţa, factorii de risc cardiovascular şi calitatea vieţii.

Pacienţii cu hipopituitarism şi DGHA care primesc doar tratament convenţional, fără tratament cu hormon de creştere, au o mortalitate crescută (Rosen T 1990, Tomlinson JW 2001, Bates AS 1996). Svensson a arătat într-un studiu prospectiv ca tratamentul cu GH timp de 3 ani s-a asociat cu o reducere a mortalităţii la rate similare cu populaţia generală (Svensson J 2004).

La nivel internaţional, există protocol de tratament al deficitului de GH la adulţi, elaborat în aprilie 1997 de GH Research Society (GRS), care a convenit pentru organizarea unui workshop internaţional, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul şi Tratamentul Adulţilor cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internaţional de către autorităţile de sănătate şi asociaţiile profesionale.

Recomandările GRS au fost modificate după organizarea celui de-al doilea workshop, în 13 - 15 martie 2007, la Sydney Australia, unde au fost înglobate în ghiduri noutăţile care au apărut în ultimii 10 ani (1).

Obiectivele terapiei stabilite în ghidul de consens(1)

I.1. Tratamentul cu GH la adulţii cunoscuţi cu DGH din copilărie şi care au atins înălţimea finală

• Scopul tratamentului după oprirea creşterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completa incluzând acumularea de masă osoasă şi masă musculară

• Terapia de substituţie cu GH este bine să fie continuată la toţi adulţii tineri cu DGHA persistent după atingerea înălţimii finale

• Adolescenţii cu DGH care refuză tratamentul trebuie sa fie atent monitorizaţi. Evidenţa unor anomalii ale compoziţiei corporale trebuie să fie un indicator puternic pentru reînceperea tratamentului cu GH, după o nouă discuţie cu pacientul.

I.2. Tratamentul cu GH la pacienţii cu DGHA dobândit în viaţa adultă:

• îmbunătăţire a compoziţiei corporale

• prezervării masei scheletale

• normalizarea factorilor de risc cardiovascular

• menţinerea statusului IGF-1

• nivel optim de funcţionare fizică şi psihologică

I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREŞTERE LA ADULT (DGHA)

I.1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabila pentru DGHA)

1. Adulţii cu DGH cu debut în copilărie care nu au beneficiat de iniţierea tratamentului substitutiv la începutul perioadei de tranziţie;

2. Pacienţii cu semne şi simptome de boala hipotalamo hipofizară

3. Pacienţii care au fost supuşi radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienţi terapia cu somatropinum se va iniţia după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staţionar (în funcţie de diagnosticul etiologic şi de tipul terapiei aplicate) şi obligatoriu cu avizul scris al oncologului.

4. Pacienţii care au suferit leziuni cerebrale traumatice (LCT) sau hemoragie subarahnoidiană la care testarea pentru DGHA trebuie luată în calcul nu mai devreme de 12 luni de la producerea traumatismului.

N.B. DGHA izolat, idiopatic care poate apărea de novo la adulţi, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, nu este recunoscut ca entitate cu indicaţie de terapie substitutivă cu rhGH.

I.2. Testele diagnostice pentru DGHA

1. IGF-1 +/- IGF BP3
2. Testul de toleranţă la insulină (TTI)
3. Testul la glucagon
4. Testul la GHRH şi arginină hidroclorid
5. Testul GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP)
6. Testul la macimorelin

I.2.1 Ierarhizarea centrelor în care se poate efectua testarea:

Screening -ul DGHA prin măsurarea IFG1 bazal poate fi făcută de orice medic specialist endocrinolog.

Evaluarea completă pe baza protocolului prezent şi completarea recomandărilor de tratament se va face doar în centrele universitare agreate, şi anume în clinicile de endocrinologie din Bucureşti, Cluj Napoca, Iaşi, Timişoara, Tg Mureş, Sibiu, Craiova şi Constanţa

I.2.2 Efectuarea testelor dinamice (Vezi anexa 5)

1. **TTI** - testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare şi are avantajul stimulării ACTH.
2. **Glucagon** - alternativa potrivită pentru cazurile când TTI este contraindicat sau când GHRH sau GHRP nu sunt disponibile
3. **GHRH+arginină hidroclorid** - evaluează capacitatea secretorie maximală
4. **GHRH+growth hormone-releasing peptide (GHRP) - evaluează capacitatea secretorie maximală**
5. **Macimorelin** - agonist sintetic al receptorului GH-relinei, cu administrare orală. aprobat de EMA pentru testarea rezervei de GH la adulţi,

Nota: 1. Pentru pacienţii care au 3 sau mai mult de 3 deficienţe ale hormonilor hipofizari deja în tratament de substituţie şi o concentraţie serică a IGF-1 sub limita inferioară a normalului pentru vârsta şi sex au probabilitate > de 97% de a avea DGHA, nu se efectuează testele de stimulare

Nota: 2. Pacienţii adulţi tineri cu DGH cu debut în copilărie trataţi cu rhGH pentru promovarea creşterii şi ulterior cu terapie rhGH de substituţie introdusă în perioada de tranziţie timpurie - conform secţiunii B - vor continua tratamentul fără retestare

Nota: 3. La celelalte categorii de pacienţi, este suficient un singur test de stimulare pentru diagnosticul de DGHA.

I.2.3. Valorile prag la testele de stimulare (cutoff)

Pragul pentru diagnosticul DGHA **variază** în funcţie de tipul testului ales

- Pentru **TTI şi testul cu glucagon**, valoarea prag (**cutoff) pentru GH este < de 3 µg/l**
- Pentru **GHRH+arginina hidroclorid**:
  - **IMC < 25 kg/m², GH < 11 µg/l**
  - **IMC 25 - 30 kg/m², GH < 8 µg/l**
  - **IMC > 30 kg/ m², GH < 4 µg/l**
- Pentru Macimorelin valoarea prag (cutoff) pentru GH este < 2,8 µg/l (ng/dl)
- Testele de stimulare trebuie efectuate doar în unităţile specializate de boli endocrine, unde astfel de teste sunt realizate frecvent.
- Dozarea GH trebuie realizată cu ajutorul unor metode imunologice care identifică izoforma de 22 kDa, folosind standardul internaţional acceptat (IRP IS 98/574)
- Standardul internaţional aprobat de OMS pentru IGF-1 este 02/254 (ref 10).

I.2.4. Limitările testelor de stimulare:

- Variabilitatea interindividuală în ceea ce priveşte răspunsul la teste
- TTI este contraindicat la pacienţii cu cardiopatie ischemică, comiţialitate
- Testele combinate explorează atât hipotalamusul cât şi glanda pituitară, astfel încât DGHA determinată de o afecţiune hipotalamică să nu fie omisă
- TTI a demonstrat cea mai mare sensibilitate şi specificitate în primii 5 ani după iradiere, fapt demonstrat de studiile cu pacienţi trataţi prin iradiere craniană
- TTI este necesar să fie efectuat şi în cazul pacienţilor care au primit iradiere craniană, şi la care nivelul GH după efectuarea testului GHRH + arginina este normal
- La pacienţii cu iradiere craniană şi la cei cu leziuni inflamatorii şi infiltrative, DGHA poate apărea la câţiva ani după prima iradiere
- Arginina hidroclorid, Clonidina, L-DOPA nu sunt teste utilizate pentru adulţi

I.3. Markerii biochimici pentru acţiunea GH

- IGF-1 - valoare de screening bună pentru pacienţii tineri < 40 de ani şi BMI < 25 kg/m² cu evidenţă de hipopituitarism
- Un IGF-1 normal nu exclude un DGHA la orice vârstă

Nivelurile de IGF-1 sunt dependente de mulţi factori:

- La pacienţii obezi, secreţia de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal
- La pacienţii subnutriţi, IGF-1 este scăzut
- Nu există nici o altă alternativă superioară IGF-1, pentru a aprecia acţiunea GH

II. Tratamentul pacienţilor adulţi cu DGHA

Scopul tratamentului de substituţie cu GH este acela de a corecta anomaliile metabolice, funcţionale sau psihologice asociate DGHA. Toţi pacienţii care au documentat DGHA sever sunt eligibili pentru terapia de substituţie cu GH.

II.1. Ghidurile pentru stabilirea dozei optime

- Secreţia de GH este mai mare la pacienţii tineri faţă de cei în vârstă şi la femei comparativ cu bărbaţii
- Doza iniţială recomandată este menţionată în secţiunea IV la schema de tratament a adulţilor cu deficit de GH
- Stabilirea dozei în funcţie de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenţei unei mari variaţii interindividuale în absorbţie, în senzitivitatea la GH, şi în lipsa unei dovezi clare ca administrarea unei doze de substituţie mai mari este necesară pentru pacienţii cu greutate corporală mai mare. Este recomandat ca GH să fie administrat seara la culcare pentru a mima secreţia de GH din timpul nopţii.
- Creşterea dozelor trebuie să fie graduală, individualizată şi condusă în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, după orice modificare de doză
- Dozele recomandate pentru adolescenţi în perioada de tranziţie sunt intermediare între dozele necesare pentru perioada de creştere şi cele necesare pentru adulţi

II.2. Interacţiunile hormonale

<u>Terapia cu hormoni sexuali</u>

- Terapia de substituţie cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată înainte de testarea GH sau iniţierea terapiei de substituţie cu GH
- Studierea interacţiunilor între terapia de substituţie cu steroizi sexuali şi acţiunea GH a demonstrat că estrogenii administraţi pe cale orală diminuează acţiunea GH, conducând la necesitatea administrării unor doze mai mari de GH
- Este preferabil ca terapia de substituţie cu estrogeni la pacientele cu hipopituitarism să fie administrată pe cale transdermică datorită interacţiunilor cu GH şi necesitatea creşterii dozelor de GH
- Terapia de substituţie cu hormoni sexuali după perioada normală de menopauză trebuie să fie bazată pe recomandările normale pentru populaţia generală
- Orice modificare în regimul terapeutic estrogenic necesită o reevaluare a dozajului de GH
- Spre deosebire de terapia estrogenică, aceste considerente nu se aplică terapiei de substituţie androgenice

<u>Terapia de substituţie glucocorticoidă</u>

- GH şi IGF-1 influenţează metabolismul glucocorticoizilor prin reglarea activităţii 11 ß hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11 ß-HSD1), enzimă care converteşte cortizonul inactiv în cortizol. Iniţierea terapiei de substituţie cu GH poate demasca o insuficienţă adrenală secundară la unii pacienţi prin reducerea activităţii 11 ß-HSD1

• La pacienţii cu insuficienţă adrenală centrală, iniţierea terapiei cu GH poate necesita creşterea dozei de hidrocortizon

• Este necesară monitorizarea atentă a pacienţilor, în ceea ce priveşte greutatea, apetitul, sau dispoziţia pentru evaluarea necesarului de glucocorticoizi şi eventuala modificare a dozelor de glucocorticoizi

Terapia de substituţie tiroidiană

• Măsurarea TSH nu este de ajutor la pacienţii cu hipopituitarism

• GH creşte conversia periferică a tiroxinei în triiodotironină

• GH poate releva un hipotiroidism central preexistent, care este recunoscut printr-o scădere a nivelului seric fT4 sub limita normală

• La pacienţii cu terapie de substituţie tiroxinică, terapia cu GH poate necesita ajustarea dozelor de hormoni tiroidieni

II.3. Monitorizarea eficientei

• **Examinarea clinică** atentă, precum monitorizarea greutăţii, înălţimii şi indexului de masă corporală sunt necesare înainte de începerea terapiei

• Pentru monitorizarea răspunsului la terapia GH poate fi folosit ca parametru obiectiv **compoziţia corporală** Compoziţia corporala poate fi măsurată prin antropometrie simplă (ca de exemplu: circumferinţa taliei, pliuri cutanate) sau prin bioimpedanţa sau DXA. Recomandările internaţionale acceptate privind circumferinţa taliei sunt cele definite de Federaţia Internaţională a Diabetului şi când vor fi disponibile, ghidurile naţionale. Compoziţia corporală trebuie sa fie evaluată cel puţin o dată pe an. Beneficiul aşteptat este de reducere a masei grase şi îmbunătăţirea procentului de masă slabă.

• **DXA** este folosită ca metodă sigură pentru evaluarea **densităţii osoase (DMO)**, un parametru important al terapiei de substituţie cu GH. În primul an de tratament, densitatea osoasă minerală poate scădea din cauza remodelării osoase. DXA este recomandată să fie efectuată la fiecare 2 ani. Dacă DMO măsurată prin DXA la iniţierea tratamentului este redusă, la doi ani se va evalua necesitatea introducerii altor modalităţi terapeutice pentru afectarea osoasă.

• **IGF-1 seric** este un indicator al acţiunii hepatice GH şi este cel mai util marker seric pentru titrarea dozei de GH. În cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie sa fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni după schimbarea dozei. Valorile IGF-1 trebuie să fie menţinute sub limita superioară a normalului (pentru vârsta şi sexul pacientului), inclusiv pentru acei pacienţi care au DGHA dovedit şi care prezintă valori ale IGF-1 normale. După stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienţei şi complianţei la tratament se face prin evaluarea IGF1 seric la 6 luni.

• Pacienţii cu hipopituitarism au un risc crescut de **boala cardiovasculară**. Nu există date care să ateste efectele terapiei GH asupra evenimentelor cardiace. O meta-analiză de studii clinice controlate placebo a indicat o îmbunătăţire a unor markeri ca presiunea diastolică, masa totală de ţesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a apărut odată cu terapia de substituţie cu GH. Pe lângă măsurarea circumferinţei taliei, aceşti markeri ai riscului cardiovascular trebuie monitorizaţi în fiecare an la toţi pacienţii. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienţii adulţi cu DGHA trebuie să fie asemănător cu cel adresat populaţiei generale. Glicemia a jeun trebuie să fie monitorizată anual din cauza creşterii prevalenţei obezităţii la aceşti pacienţi.

• Calitatea vieţii (QoL) la pacienţii adulţi cu DGHA este deteriorată: nivelele de energie, satisfacerea partenerului, zilele de boala. Chestionare specifice relaţionate la afecţiune QoL trebuie să fie validate pentru fiecare ţară.

II.4. Siguranţa terapiei cu rhGH

Rezistenţa la insulină

• Tratamentul cu GH este recunoscut ca o terapie sigură dacă standardele de tratament sunt urmate corect

• Terapia cu GH nu este asociată cu o creştere a incidenţei diabetului zaharat de tip 1 sau 2. Poate creşte rezistenţa la insulină şi poate determina o înrăutăţire a toleranţei la glucoză. Indivizii predispuşi către diabetul zaharat de tip 2, cum ar fi cei cu istoric familial pozitiv, obezi sau vârstnici necesita o monitorizare atenta. Dacă diabetul zaharat de tip 2 este diagnosticat, trebuie să fie tratat similar cu oricare alt pacient cu aceasta afecţiune, iar terapia de substituţie cu GH continuată.

Recurenţa tumorilor pituitare/hipotalamice

• Nu exista nicio dovadă că recurenţa tumorilor hipotalamice sau pituitare este influenţată de terapia de substituţie cu GH

• Înainte ca terapia de substituţie cu GH să fie iniţiată, trebuie să fie efectuată imagistica pituitară.

• Pacienţii cu tumori reziduale trebuie să fie monitorizaţi regulat

• Terapia cu substituţie cu GH nu impune intensificarea urmăririi pacienţilor cu tumori hipofizare faţă de monitorizarea lor uzuală.

Riscul de malignizare

• Nu există dovezi care să ateste că terapia de substituţie cu GH la pacienţii adulţi creşte riscul malignizării **de novo** sau recurenţei

• Terapia cu GH la copiii supravieţuitori ai tratamentului împotriva cancerului creşte uşor riscul relativ de a face o neoplazie secundară, dar la adulţi nu sunt date comparabile

• Terapia cu GH trebuie oprită la oricare pacient cu neoplazie malignă activă până când aceasta este controlată

• Recomandările curente pentru prevenirea cancerului şi depistării precoce în populaţia generala trebuie sa fie implementate

III. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu rhGH

Evaluarea iniţială:

- evaluarea clinică: circumferinţa taliei, înălţime, greutate, TA, IMC
- dozarea IGF-1
- GH bazal şi prin teste dinamice
- profilul hormonal hipofizar
- glicemia a jeun, HbA1C
- profilul lipidic
- hemoleucograma
- RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală
- DXA
- +/- analiza compoziţiei corporale prin bioimpedanţă sau DXA

Evaluări intermediare pentru stabilirea dozei optime de tratament:

- dozare IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, pentru orice ajustare a dozei de rhGH.

Evaluări la intervale de 6 luni :

- evaluarea clinică: circumferinţa taliei, înălţime, greutate, TA, IMC
- evaluarea efectelor adverse
- criterii antropometrice (în perioada de tranziţie)
- dozare IGF-1
- glicemia a jeun, HbA1C
- hemoleucograma

Evaluări anuale (suplimentar faţă de evaluarea la 6 luni)

- profilul lipidic
- RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală
- Pacienţii cu terapie de substituţie tiroidiană, glucocorticoidă şi gonadală necesită ajustări ale dozelor după începerea tratamentului de substituţie cu GH
- analiza de masă corporală

Evaluări la 2 ani (suplimentar fata de evaluarea anuală):

- DXA

IV. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULŢILOR CU DGH

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulţi.

Se administrează somatropină biosintetică în injecţii subcutanate zilnice în dozele recomandate.

Tratamentul de iniţiere:

• Vârsta < 30 ani: 0,4 - 0,5 mg/zi (vezi şi secţiunea B)

• Vârsta 30 - 60 ani: 0,2 - 0,3 mg/zi

• Vârsta > 60 ani: 0,1 - 0,2 mg/zi

Se recomandă doze mici de GH (0,1 - 0,2 mg/zi) la toţi pacienţii cu diabet sau care sunt susceptibili de intoleranţă la glucoză.

Intervalul de ajustare a dozelor:

La 2 luni, se pot creşte dozele cu 0,1 - 0,2 mg/zi bazate pe răspunsul clinic, valorile IGF-1, efecte adverse, precum şi pe considerentele individuale ca intoleranta la glucoza. Intervale mai mari de timp precum şi creşteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienţii în vârstă.

Durata terapiei cu GH

- Dacă beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar dacă nu apar beneficii obiective după cel puţin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie întreruptă.

- Dacă pacienţii doresc întreruperea terapiei cu GH, după o perioada de 6 luni de pauză, reluarea terapiei trebuie luată în consideraţie.

Terapia cu GH necesită o judecată clinică serioasă şi o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiştilor endocrinologi cu experienţă.

Înainte ca terapia cu GH să fie începută, clinicienii trebuie să ia în consideraţie monitorizarea semnelor clinice de DGHA, dozele optime pentru celelalte terapii de substituţie cu alţi hormoni care pot influenţa dozajul GH.

Răspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicaţia concomitentă. Exista o variabilitate mare individuală în ceea ce priveşte răspunsul la GH.

V. Prescriptori: medici endocrinologi, după iniţiere în centrele de referinţă. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza corectitudinea administrării şi complianţa între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referinţă sus-menţionate.

Anexa Nr. 1

Teste de stimulare a secreţiei de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condiţiile disponibilităţii preparatului şi a absenţei contraindicaţiilor)

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observaţii
Arginină hidroclorídă 5%	11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min	0-30-60-90	Atenţie la administrare la copii cu probleme hepatice, renale Prelungirea infuziei poate duce la iritaţie locală, flushing, greţuri, vărsături
Arginină - GHRH*)	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greaţă, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Greţuri, vărsături, crampe abdominale
Clonidina	0,15 mg/m^2, maximum 0,25 mg - per os	se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic	0-60-90-120	Nu la pacienţi cu afectare cardiacă Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG şi diastolică cu 5 - 15 mmHg În caz de hipotensiune persistentă şi simptomatică după aport hidric şi sodat per os se recomandă menţinerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidrocortizon/dopamină
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcţie de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidraţi	0-15-30-45-60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă şi cu afectarea stării de conştientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v

***) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziţie**

Anexa Nr. 2

Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestaţională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)

GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	1.13	1.95
33 + 1	1.17	1.99
33 + 2	1.21	2.03
33 + 3	1.25	2.07
33 + 4	1.29	2.11
33 + 5	1.33	2.15
33 + 6	1.37	2.18
35 + 0	1.40	2.22
34 + 1	1.44	2.26
34 + 2	1.48	2.29
34 + 3	1.51	2.33
34 + 4	1.55	2.36
34 + 5	1.58	2.40
34 + 6	1.62	2.43
35 + 0	1.65	2.47
35 + 1	1.69	2.50
35 + 2	1.72	2.53
35 + 3	1.75	2.57
35 + 4	1.78	2.60
35 + 5	1.82	2.63
35 + 6	1.85	2.66
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 0	1.88	2.69
36 + 1	1.91	2.72

36 + 2	1.94	2.75
36 + 3	1.97	2.78
36 + 4	2.00	2.81
36 + 5	2.03	2.84
36 + 6	2.06	2.87
37 + 0	2.08	2.89
37 + 1	2.11	2.92
37 + 2	2.14	2.95
37 + 3	2.17	2.97
37 + 4	2.19	3.00
37 + 5	2.22	3.03
37 + 6	2.24	3.05
38 + 0	2.27	3.08
38 + 1	2.29	3.10
38 + 2	2.32	3.12
38 + 3	2.34	3.15
38 + 4	2.37	3.17
38 + 5	2.39	3.19
38 + 6	2.41	3.22
39 + 0	2.43	3.24
39 + 1	2.46	3.26
39 + 2	2.48	3.28
39 + 3	2.50	3.30
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 4	2.52	3.32
39 + 5	2.54	3.34
39 + 6	2.56	3.36
40 + 0	2.58	3.38
40 + 1	2.60	3.40
40 + 2	2.62	3.42
40 + 3	2.64	3.44
40 + 4	2.66	3.46
40 + 5	2.68	3.48
40 + 6	2.70	3.49
41 + 0	2.71	3.51
41 + 1	2.73	3.53
41 + 2	2.75	3.55
41 + 3	2.76	3.56
41 + 4	2.78	3.58
41 + 5	2.80	3.59
41 + 6	2.81	3.61
42 + 0	2.83	3.62
42 + 1	2.84	3.64
42 + 2	2.86	3.65
42 + 3	2.87	3.67
42 + 4	2.88	3.68
42 + 5	2.90	3.69
42 + 6	2.91	3.71

LUNGIME NAŞTERE (cm) - BĂIEŢI		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	39.4	43.8
33 + 1	39.6	44.0
33 + 2	39.8	44.2
33 + 3	40.0	44.3
33 + 4	40.2	44.5
33 + 5	40.4	44.7
33 + 6	40.6	44.8
35 + 0	40.8	45.0
34 + 1	41.0	45.1
34 + 2	41.1	45.3
34 + 3	41.3	45.4
34 + 4	41.5	45.6
34 + 5	41.7	45.7
34 + 6	41.8	45.9
35 + 0	42.0	46.0
35 + 1	42.2	46.2
35 + 2	42.3	46.3
35 + 3	42.5	46.4
35 + 4	42.6	46.6
35 + 5	42.8	46.7
35 + 6	43.0	46.8
36 + 0	43.1	47.0
36 + 1	43.2	47.1
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 2	43.4	47.2
36 + 3	43.5	47.4
36 + 4	43.7	47.5
36 + 5	43.8	47.6
36 + 6	44.0	47.7
37 + 0	44.1	47.8
37 + 1	44.2	47.9
37 + 2	44.4	48.1
37 + 3	44.5	48.2
37 + 4	44.6	48.3
37 + 5	44.7	48.4
37 + 6	44.9	48.5
38 + 0	45.0	48.6
38 + 1	45.1	48.7
38 + 2	45.2	48.8
38 + 3	45.3	48.9
38 + 4	45.5	49.0
38 + 5	45.6	49.1
38 + 6	45.7	49.2
39 + 0	45.8	49.3
39 + 1	45.9	49.4
39 + 2	46.0	49.5
39 + 3	46.1	49.6

39 + 4	46.2	49.7
39 + 5	46.3	49.8
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 6	46.4	49.8
40 + 0	46.5	49.9
40 + 1	46.6	50.0
40 + 2	46.7	50.1
40 + 3	46.8	50.2
40 + 4	46.9	50.3
40 + 5	47.0	50.3
40 + 6	47.1	50.4
41 + 0	47.2	50.5
41 + 1	47.3	50.6
41 + 2	47.4	50.7
41 + 3	47.5	50.7
41 + 4	47.5	50.8
41 + 5	47.6	50.9
41 + 6	47.7	51.0
42 + 0	47.8	51.0
42 + 1	47.9	51.1
42 + 2	48.0	51.2
42 + 3	48.0	51.2
42 + 4	48.1	51.3
42 + 5	48.2	51.4
42 + 6	48.3	51.4

GREUTATE LA NAŞTERE (kg) - FETE		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	1.15	1.85
33 + 1	1.19	1.89
33 + 2	1.23	1.93
33 + 3	1.27	1.97
33 + 4	1.31	2.01
33 + 5	1.35	2.05
33 + 6	1.38	2.09
35 + 0	1.42	2.13
34 + 1	1.46	2.16
34 + 2	1.49	2.20
34 + 3	1.53	2.24
34 + 4	1.56	2.27
34 + 5	1.59	2.31
34 + 6	1.63	2.34
35 + 0	1.66	2.38
35 + 1	1.69	2.41
35 + 2	1.72	2.44
35 + 3	1.75	2.48
35 + 4	1.78	2.51
35 + 5	1.81	2.54
35 + 6	1.84	2.57
36 + 0	1.87	2.60
36 + 1	1.90	2.63
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 2	1.93	2.66
36 + 3	1.96	2.69
36 + 4	1.99	2.72
36 + 5	2.01	2.74
36 + 6	2.04	2.77
37 + 0	2.06	2.80
37 + 1	2.09	2.83
37 + 2	2.11	2.85
37 + 3	2.14	2.88
37 + 4	2.16	2.90
37 + 5	2.19	2.93
37 + 6	2.21	2.95
38 + 0	2.23	2.97
38 + 1	2.25	3.00
38 + 2	2.27	3.02
38 + 3	2.30	3.04
38 + 4	2.32	3.06
38 + 5	2.34	3.09
38 + 6	2.36	3.11
39 + 0	2.38	3.11
39 + 1	2.40	3.15
39 + 2	2.41	3.17
39 + 3	2.43	3.19
39 + 4	2.45	3.21
39 + 5	2.47	3.22
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 6	2.48	3.24
40 + 0	2.50	3.26
40 + 1	2.52	3.28
40 + 2	2.53	3.29
40 + 3	2.55	3.31
40 + 4	2.56	3.33
40 + 5	2.58	3.34
40 + 6	2.59	3.36
41 + 0	2.61	3.37
41 + 1	2.62	3.39
41 + 2	2.63	3.40
41 + 3	2.64	3.41
41 + 4	2.66	3.43
41 + 5	2.67	3.44
41 + 6	2.68	3.45
42 + 0	2.69	3.46
42 + 1	2.70	3.48
42 + 2	2.71	3.49
42 + 3	2.72	3.50
42 + 4	2.73	3.51

42 + 5	2.74	3.52
42 + 6	2.75	3.53

LUNGIME NAŞTERE (cm) - FETE		
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
33 + 0	39.5	43.4
33 + 1	39.7	43.6
33 + 2	39.9	43.7
33 + 3	40.1	43.9
33 + 4	40.3	44.1
33 + 5	40.5	44.2
33 + 6	40.6	44.4
35 + 0	40.8	44.6
34 + 1	41.0	44.7
34 + 2	41.1	44.9
34 + 3	41.3	45.0
34 + 4	41.4	45.2
34 + 5	41.6	45.3
34 + 6	41.8	45.4
35 + 0	41.9	45.6
35 + 1	42.1	45.7
35 + 2	42.2	45.8
35 + 3	42.3	46.0
35 + 4	42.5	46.1
35 + 5	42.6	46.2
35 + 6	42.8	46.4
36 + 0	42.9	46.5
36 + 1	43.0	46.6
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
36 + 2	43.2	46.7
36 + 3	43.3	46.8
36 + 4	43.4	47.0
36 + 5	43.5	47.1
36 + 6	43.7	47.2
37 + 0	43.8	47.3
37 + 1	43.9	47.4
37 + 2	44.0	47.5
37 + 3	44.1	47.6
37 + 4	44.2	47.7
37 + 5	44.4	47.8
37 + 6	44.5	47.9
38 + 0	44.6	48.0
38 + 1	44.7	48.1
38 + 2	44.8	48.2
38 + 3	44.9	48.3
38 + 4	45.0	48.4
38 + 5	45.1	48.5
38 + 6	45.2	48.6
39 + 0	45.3	48.7
39 + 1	45.4	48.7
39 + 2	45.5	48.8
39 + 3	45.6	48.9
39 + 4	45.6	49.0
39 + 5	45.7	49.1
Vârsta gestaţională (săptămâni + zile)	**-2**	**0**
39 + 6	45.8	49.2
40 + 0	45.9	49.2
40 + 1	46.0	49.3
40 + 2	46.1	49.4
40 + 3	46.2	49.5
40 + 4	46.2	49.5
40 + 5	46.3	49.6
40 + 6	46.4	49.7
41 + 0	46.5	49.8
41 + 1	46.6	49.8
41 + 2	46.6	49.9
41 + 3	46.7	50.0
41 + 4	46.8	50.0
41 + 5	46.8	50.1
41 + 6	46.9	50.2
42 + 0	47.0	50.2
42 + 1	47.1	50.3
42 + 2	47.1	50.3
42 + 3	47.2	50.4
42 + 4	47.3	50.5
42 + 5	47.3	50.5
42 + 6	47.4	50.6

Anexa Nr. 3

Criteriile clinice de definire (Netchine-Harbison) a sindromului Silver Russell (minim 4 din 6 criterii, incluzând obligatoriu fruntea proeminentă şi macrocefalia relativă)

Criteriu Clinic	Definiţie
Născut mic pentru vârsta gestaţională (greutate şi/sau lungime)	< -2 DS pentru vârsta gestaţională
Falimentul creşterii postnatale	Talie la 24 ± 1 luni < -2 DS sau talie < -2 DS în urma taliei ţintă genetic
Macrocefalie relativă la naştere	Circumferinţa craniană la naştere > 1.5 DS deasupra greutăţii la naştere şi/sau lungimii exprimate în DS
Frunte bombată	Protruzia frunţii anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada micii copilării (1 - 3 ani)
Asimetrie corporeală	Diferenţa de lungime a membrelor > 0,5 cm sau asimetria braţelor Diferenţa de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părţi ale corpului asimetric (una neinteresând faţa)
Tulburări de hrănire şi/sau IMC scăzut	IMC < -2 DS la 24 luni sau utilizarea actuală a unei sonde gastrice sau utilizarea ciproheptadinei pentru stimularea apetitului

Anexa Nr. 4

Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Fete	Vârsta	Medie (cm)
	0	50.33	1.97	2 ani	8 luni	92.70	3.85	5 ani	4 luni	112.44	4.86	8 ani		128.33
	1 lună	53.55	2.09	2 ani	9 luni	93.43	3.88	5 ani	5 luni	112.99	4.88	8 ani	1 lună	128.78
	2 luni	56.78	2.22	2 ani	10 luni	94.16	3.92	5 ani	6 luni	113.54	4.90	8 ani	2 luni	129.23
	3 luni	60.01	2.34	2 ani	11 luni	94.90	3.96	5 ani	7 luni	114.09	4.92	8 ani	3 luni	129.68
	4 luni	62.25	2.38	3 ani		95.63	4.00	5 ani	8 luni	114.64	4.95	8 ani	4 luni	130.13
	5 luni	64.49	2.42	3 ani	1 lună	96.27	4.04	5 ani	9 luni	115.19	4.97	8 ani	5 luni	130.58
	6 luni	66.73	2.46	3 ani	2 luni	96.90	4.08	5 ani	10 luni	115.74	4.99	8 ani	6 luni	131.03
	7 luni	68.20	2.51	3 ani	3 luni	97.54	4.12	5 ani	11 luni	116.29	5.01	8 ani	7 luni	131.47
	8 luni	69.67	2.56	3 ani	4 luni	98.18	4.16	6 ani		116.84	5.04	8 ani	8 luni	131.92
	9 luni	71.14	2.61	3 ani	5 luni	98.82	4.20	6 ani	1 lună	117.36	5.06	8 ani	9 luni	132.37
	10 luni	72.42	2.66	3 ani	6 luni	99.45	4.24	6 ani	2 luni	117.87	5.09	8 ani	10 luni	132.82
	11 luni	73.70	2.70	3 ani	7 luni	100.09	4.28	6 ani	3 luni	118.39	5.11	8 ani	11 luni	133.27
1 an		74.98	2.75	3 ani	8 luni	100.73	4.32	6 ani	4 luni	118.90	5.14	9 ani		133.72
1 an	1 lună	76.02	2.82	3 ani	9 luni	101.37	4.35	6 ani	5 luni	119.42	5.16	9 ani	1 lună	134.19
1 an	2 luni	77.06	2.90	3 ani	10 luni	102.00	4.39	6 ani	6 luni	119.93	5.19	9 ani	2 luni	134.67
1 an	3 luni	78.10	2.97	3 ani	11 luni	102.64	4.43	6 ani	7 luni	120.45	5.21	9 ani	3 luni	135.14
1 an	4 luni	79.13	3.04	4 ani		103.28	4.47	6 ani	8 luni	120.97	5.24	9 ani	4 luni	135.61
1 an	5 luni	80.17	3.11	4 ani	1 lună	103.86	4.50	6 ani	9 luni	121.48	5.26	9 ani	5 luni	136.09
1 an	6 luni	81.21	3.19	4 ani	2 luni	104.44	4.52	6 ani	10 luni	122.00	5.29	9 ani	6 luni	136.56
1 an	7 luni	82.15	3.24	4 ani	3 luni	105.02	4.55	6 ani	11 luni	122.51	5.31	9 ani	7 luni	137.04
1 an	8 luni	83.09	3.30	4 ani	4 luni	105.60	4.57	7 ani		123.03	5.34	9 ani	8 luni	137.51
1 an	9 luni	84.02	3.36	4 ani	5 luni	106.18	4.60	7 ani	1 lună	123.47	5.37	9 ani	9 luni	137.98
1 an	10 luni	84.96	3.41	4 ani	6 luni	106.76	4.62	7 ani	2 luni	123.91	5.39	9 ani	10 luni	138.46
1 an	11 luni	85.90	3.47	4 ani	7 luni	107.34	4.64	7 ani	3 luni	124.35	5.42	9 ani	11 luni	138.93
2 ani		86.83	3.53	4 ani	8 luni	107.92	4.67	7 ani	4 luni	124.80	5.45	10 ani		139.41
2 ani	1 lună	87.57	3.57	4 ani	9 luni	108.50	4.69	7 ani	5 luni	125.24	5.48	10 ani	1 lună	139.90
2 ani	2 luni	88.30	3.61	4 ani	10 luni	109.08	4.72	7 ani	6 luni	125.68	5.51	10 ani	2 luni	140.40
2 ani	3 luni	89.03	3.65	4 ani	11 luni	109.66	4.74	7 ani	7 luni	126.12	5.54	10 ani	3 luni	140.90
2 ani	4 luni	89.76	3.69	5 ani		110.24	4.77	7 ani	8 luni	126.57	5.57	10 ani	4 luni	141.40
2 ani	5 luni	90.50	3.73	5 ani	1 lună	110.79	4.79	7 ani	9 luni	127.01	5.60	10 ani	5 luni	141.90
2 ani	6 luni	91.23	3.77	5 ani	2 luni	111.34	4.81	7 ani	10 luni	127.45	5.63	10 ani	6 luni	142.39
2 ani	7 luni	91.96	3.81	5 ani	3 luni	111.89	4.84	7 ani	11 luni	127.89	5.66	10 ani	7 luni	142.89
Fete	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Fete**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Fete**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**			
10 ani	8 luni	143.39	6.81	13 ani	4 luni	157.78	6.51	16 ani		163.15	5.83			
10 ani	9 luni	143.89	6.85	13 ani	5 luni	158.07	6.47	16 ani	1 lună	163.20	5.83			
10 ani	10 luni	144.38	6.89	13 ani	6 luni	158.36	6.43	16 ani	2 luni	163.24	5.83			
10 ani	11 luni	144.88	6.93	13 ani	7 luni	158.65	6.38	16 ani	3 luni	163.29	5.82			
11 ani		145.38	6.97	13 ani	8 luni	158.94	6.34	16 ani	4 luni	163.34	5.82			
11 ani	1 lună	145.89	6.98	13 ani	9 luni	159.23	6.29	16 ani	5 luni	163.38	5.82			
11 ani	2 luni	146.40	7.00	13 ani	10 luni	159.52	6.25	16 ani	6 luni	163.43	5.82			
11 ani	3 luni	146.91	7.01	13 ani	11 luni	159.81	6.20	16 ani	7 luni	163.47	5.81			
11 ani	4 luni	147.42	7.02	14 ani		160.10	6.16	16 ani	8 luni	163.52	5.81			
11 ani	5 luni	147.93	7.03	14 ani	1 lună	160.26	6.14	16 ani	9 luni	163.57	5.81			
11 ani	6 luni	148.44	7.04	14 ani	2 luni	160.43	6.13	16 ani	10 luni	163.61	5.80			
11 ani	7 luni	148.95	7.05	14 ani	3 luni	160.59	6.11	16 ani	11 luni	163.66	5.80			
11 ani	8 luni	149.45	7.06	14 ani	4 luni	160.76	6.09	17 ani		163.70	5.80			
11 ani	9 luni	149.96	7.07	14 ani	5 luni	160.92	6.07	17 ani	1 lună	163.74	5.80			
11 ani	10 luni	150.47	7.08	14 ani	6 luni	161.09	6.06	17 ani	2 luni	163.77	5.79			
11 ani	11 luni	150.98	7.09	14 ani	7 luni	161.25	6.04	17 ani	3 luni	163.81	5.79			
12 ani		151.49	7.11	14 ani	8 luni	161.42	6.02	17 ani	4 luni	163.84	5.79			
12 ani	1 lună	151.92	7.07	14 ani	9 luni	161.58	6.00	17 ani	5 luni	163.88	5.79			
12 ani	2 luni	152.35	7.04	14 ani	10 luni	161.75	5.99	17 ani	6 luni	163.91	5.79			
12 ani	3 luni	152.77	7.00	14 ani	11 luni	161.91	5.97	17 ani	7 luni	163.95	5.79			
12 ani	4 luni	153.20	6.97	15 ani		162.08	5.95	17 ani	8 luni	163.98	5.79			
12 ani	5 luni	153.63	6.93	15 ani	1 lună	162.16	5.94	17 ani	9 luni	164.02	5.78			
12 ani	6 luni	154.05	6.90	15 ani	2 luni	162.25	5.93	17 ani	10 luni	164.06	5.78			
12 ani	7 luni	154.48	6.86	15 ani	3 luni	162.34	5.92	17 ani	11 luni	164.09	5.78			
12 ani	8 luni	154.91	6.83	15 ani	4 luni	162.43	5.91	18 ani		164.13	5.78			
12 ani	9 luni	155.33	6.80	15 ani	5 luni	162.52	5.90							
12 ani	10 luni	155.76	6.76	15 ani	6 luni	162.61	5.89							
12 ani	11 luni	156.19	6.73	15 ani	7 luni	162.70	5.88							
13 ani		156.62	6.69	15 ani	8 luni	162.79	5.87							
13 ani	1 lună	156.91	6.65	15 ani	9 luni	162.88	5.86							
13 ani	2 luni	157.20	6.60	15 ani	10 luni	162.97	5.85							
13 ani	3 luni	157.49	6.56	15 ani	11 luni	163.06	5.84							

Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)	Băieţi	Vârsta	Medie (cm)	DS (cm)
	0	50.63	2.03	2 ani	8 luni	94.13	3.94	5 ani	4 luni	113.30	4.86	8 ani		129.51	5.64
	1 lună	54.18	2.17	2 ani	9 luni	94.87	3.98	5 ani	5 luni	113.84	4.89	8 ani	1 lună	129.97	5.66
	2 luni	57.73	2.30	2 ani	10 luni	95.62	4.02	5 ani	6 luni	114.39	4.92	8 ani	2 luni	130.43	5.68
	3 luni	61.28	2.44	2 ani	11 luni	96.36	4.06	5 ani	7 luni	114.93	4.95	8 ani	3 luni	130.89	5.70
	4 luni	63.57	2.46	3 ani		97.10	4.11	5 ani	8 luni	115.48	4.98	8 ani	4 luni	131.35	5.72
	5 luni	65.86	2.48	3 ani	1 lună	97.70	4.14	5 ani	9 luni	116.03	5.01	8 ani	5 luni	131.80	5.75
	6 luni	68.15	2.50	3 ani	2 luni	98.31	4.17	5 ani	10 luni	116.57	5.04	8 ani	6 luni	132.26	5.77
	7 luni	69.65	2.54	3 ani	3 luni	98.91	4.20	5 ani	11 luni	117.12	5.07	8 ani	7 luni	132.72	5.79
	8 luni	71.15	2.57	3 ani	4 luni	99.51	4.24	6 ani		117.66	5.09	8 ani	8 luni	133.18	5.81
	9 luni	72.65	2.61	3 ani	5 luni	100.12	4.27	6 ani	1 lună	118.17	5.12	8 ani	9 luni	133.64	5.83
	10 luni	73.93	2.68	3 ani	6 luni	100.72	4.30	6 ani	2 luni	118.68	5.14	8 ani	10 luni	134.10	5.85
	11 luni	75.22	2.75	3 ani	7 luni	101.32	4.33	6 ani	3 luni	119.18	5.16	8 ani	11 luni	134.56	5.88
1 an		76.50	2.83	3 ani	8 luni	101.92	4.37	6 ani	4 luni	119.69	5.18	9 ani		135.02	5.90
1 an	1 lună	77.54	2.89	3 ani	9 luni	102.53	4.40	6 ani	5 luni	120.20	5.20	9 ani	1 lună	135.45	5.92
1 an	2 luni	78.58	2.96	3 ani	10 luni	103.13	4.43	6 ani	6 luni	120.70	5.23	9 ani	2 luni	135.88	5.94
1 an	3 luni	79.63	3.03	3 ani	11 luni	103.73	4.47	6 ani	7 luni	121.21	5.25	9 ani	3 luni	136.32	5.97
1 an	4 luni	80.67	3.09	4 ani		104.34	4.50	6 ani	8 luni	121.72	5.27	9 ani	4 luni	136.75	5.99
1 an	5 luni	81.71	3.16	4 ani	1 lună	104.90	4.52	6 ani	9 luni	122.22	5.29	9 ani	5 luni	137.18	6.02
1 an	6 luni	82.76	3.23	4 ani	2 luni	105.47	4.54	6 ani	10 luni	122.73	5.31	9 ani	6 luni	137.62	6.04
1 an	7 luni	83.66	3.29	4 ani	3 luni	106.03	4.56	6 ani	11 luni	123.24	5.34	9 ani	7 luni	138.05	6.07
1 an	8 luni	84.57	3.35	4 ani	4 luni	106.59	4.58	7 ani		123.74	5.36	9 ani	8 luni	138.48	6.09
1 an	9 luni	85.47	3.41	4 ani	5 luni	107.16	4.60	7 ani	1 lună	124.23	5.38	9 ani	9 luni	138.92	6.11
1 an	10 luni	86.38	3.48	4 ani	6 luni	107.72	4.62	7 ani	2 luni	124.71	5.41	9 ani	10 luni	139.35	6.14
1 an	11 luni	87.28	3.54	4 ani	7 luni	108.29	4.64	7 ani	3 luni	125.19	5.43	9 ani	11 luni	139.78	6.16
2 ani		88.19	3.60	4 ani	8 luni	108.85	4.66	7 ani	4 luni	125.67	5.45	10 ani		140.22	6.19
2 ani	1 lună	88.93	3.64	4 ani	9 luni	109.42	4.68	7 ani	5 luni	126.15	5.48	10 ani	1 lună	140.64	6.22

2 ani	2 luni	89.68	3.68	4 ani	10 luni	109.98	4.70	7 ani	6 luni	126.63	5.50	10 ani	2 luni	141.07	6.25
2 ani	3 luni	90.42	3.73	4 ani	11 luni	110.55	4.72	7 ani	7 luni	127.11	5.52	10 ani	3 luni	141.50	6.28
2 ani	4 luni	91.16	3.77	5 ani		111.11	4.74	7 ani	8 luni	127.59	5.55	10 ani	4 luni	141.93	6.31
2 ani	5 luni	91.90	3.81	5 ani	1 lună	111.66	4.77	7 ani	9 luni	128.07	5.57	10 ani	5 luni	142.35	6.34
2 ani	6 luni	92.65	3.85	5 ani	2 luni	112.20	4.80	7 ani	10 luni	128.55	5.59	10 ani	6 luni	142.78	6.37
2 ani	7 luni	93.39	3.89	5 ani	3 luni	112.75	4.83	7 ani	11 luni	129.03	5.62	10 ani	7 luni	143.21	6.40
Băieţi	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Băieţi**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**	**Băieţi**	**Vârsta**	**Medie (cm)**	**DS (cm)**				
10 ani	8 luni	143.64	6.43	13 ani	4 luni	160.58	8.12	16 ani		174.77	7.06				
10 ani	9 luni	144.06	6.46	13 ani	5 luni	161.19	8.15	16 ani	1 lună	174.90	7.03				
10 ani	10 luni	144.49	6.49	13 ani	6 luni	161.80	8.17	16 ani	2 luni	175.03	6.99				
10 ani	11 luni	144.92	6.52	13 ani	7 luni	162.41	8.19	16 ani	3 luni	175.17	6.96				
11 ani		145.35	6.55	13 ani	8 luni	163.02	8.22	16 ani	4 luni	175.30	6.92				
11 ani	1 lună	145.84	6.60	13 ani	9 luni	163.63	8.24	16 ani	5 luni	175.43	6.89				
11 ani	2 luni	146.33	6.65	13 ani	10 luni	164.24	8.27	16 ani	6 luni	175.57	6.85				
11 ani	3 luni	146.82	6.70	13 ani	11 luni	164.85	8.29	16 ani	7 luni	175.70	6.81				
11 ani	4 luni	147.31	6.76	14 ani		165.46	8.32	16 ani	8 luni	175.83	6.78				
11 ani	5 luni	147.80	6.81	14 ani	1 lună	165.95	8.28	16 ani	9 luni	175.97	6.74				
11 ani	6 luni	148.29	6.86	14 ani	2 luni	166.44	8.24	16 ani	10 luni	176.10	6.71				
11 ani	7 luni	148.79	6.91	14 ani	3 luni	166.93	8.20	16 ani	11 luni	176.23	6.67				
11 ani	8 luni	149.28	6.96	14 ani	4 luni	167.41	8.16	17 ani		176.37	6.64				
11 ani	9 luni	149.77	7.01	14 ani	5 luni	167.90	8.12	17 ani	1 lună	176.43	6.63				
11 ani	10 luni	150.26	7.06	14 ani	6 luni	168.39	8.08	17 ani	2 luni	176.49	6.61				
11 ani	11 luni	150.75	7.11	14 ani	7 luni	168.88	8.05	17 ani	3 luni	176.55	6.60				
12 ani		151.24	7.16	14 ani	8 luni	169.37	8.01	17 ani	4 luni	176.62	6.59				
12 ani	1 lună	151.82	7.23	14 ani	9 luni	169.86	7.97	17 ani	5 luni	176.68	6.58				
12 ani	2 luni	152.39	7.31	14 ani	10 luni	170.35	7.93	17 ani	6 luni	176.74	6.57				
12 ani	3 luni	152.97	7.38	14 ani	11 luni	170.84	7.89	17 ani	7 luni	176.81	6.56				
12 ani	4 luni	153.54	7.45	15 ani		171.33	7.85	17 ani	8 luni	176.87	6.54				
12 ani	5 luni	154.12	7.52	15 ani	1 lună	171.61	7.79	17 ani	9 luni	176.93	6.53				
12 ani	6 luni	154.69	7.59	15 ani	2 luni	171.90	7.72	17 ani	10 luni	176.99	6.52				
12 ani	7 luni	155.27	7.66	15 ani	3 luni	172.19	7.65	17 ani	11 luni	177.06	6.51				
12 ani	8 luni	155.84	7.74	15 ani	4 luni	172.47	7.59	18 ani		177.12	6.50				
12 ani	9 luni	156.42	7.81	15 ani	5 luni	172.76	7.52								
12 ani	10 luni	156.99	7.88	15 ani	6 luni	173.05	7.46								
12 ani	11 luni	157.57	7.95	15 ani	7 luni	173.33	7.39								
13 ani		158.14	8.02	15 ani	8 luni	173.62	7.33								
13 ani	1 lună	158.75	8.05	15 ani	9 luni	173.91	7.26								
13 ani	2 luni	159.36	8.07	15 ani	10 luni	174.19	7.19								
13 ani	3 luni	159.97	8.10	15 ani	11 luni	174.48	7.13								

Anexa Nr. 5

Teste de stimulare a secreţiei de GH

Test	Doza	Metoda	Orar recoltare (min)	Observaţii
Arginină hidroclorid-GHRH	- Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min - GHRH	Administrare în perfuzie (soluţie salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min 1 mcg/kg (doza maximă 100 mcg) inj i.v bolus	0-30-60-90-120-150	Administrarea GH-RH determină flush facial în majoritatea cazurilor Greaţă, parestezii, afectarea gustului
Glucagon	0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular	Administrare nediluat	0-60-120-150-180	Greţuri, vărsături, crampe abdominale
Insulina	0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcţie de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate	- se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic - se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic - la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidraţi	0-15-30-45- 60-90	Risc de convulsii, comă hipoglicemică Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% faţă de valoarea iniţială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH Hipoglicemia persistentă şi cu afectarea stării de conştientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v
Macimorelin	0.5 mg/kgcorp	Soluţia orală se administrează în 30 de minute	30-45-60-90	Poate cauza disgeuzie. Se recomanda efectuarea EKG şi întreruperea medicaţiei ce poate determina prelungirea QT."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 96 cod (H011Q): DCI SOMATROPINUM

I. Definiţia afecţiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecţiune genetică rară caracterizată prin hipotonie şi tulburări de alimentaţie neonatale, ulterior cu hiperfagie şi obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, şi tulburări cognitive şi de comportament.

În 65 - 70% din cazuri, cauza e deleţia parţială a regiunii 15q11.2 - q13 (DEL15) a cromozomului 15 paternal; în 25 - 30% din cazuri cauza e disomia cromozomului 15 de origine maternă (UPD15), iar în aproximativ 1% din cazuri cauza e reprezentată de defecte de amprentare (ID) sau de translocaţii la nivelul cromozomului 15. Repartiţia pe sexe este 1:1. Incidenţă - 1:25.000 nou-născuţi vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătăţirea creşterii lineare în copilărie, atingerea taliei ţinte finale şi îmbunătăţirea compoziţiei corporale. Dacă se iniţiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depăşesc riscurile.

II. Diagnostic

Diagnosticul sindromului Prader-Willi este confirmat prin testare genetică citogenetică sau moleculară. Panelul de diagnostic genetic pentru SPW se poate realiza prin efectuarea cariotipului, a studiilor de metilare, tehnica FISH şi respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvenţial.

Pe baza anamnezei şi examenului clinic se stabileşte indicaţia de testare genetică; semnele şi simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalaţi, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

III. Evaluarea pacientului înainte de iniţierea terapiei cu rhGH

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)

Specialitate	Măsuri specifice
Endocrinologie	Auxologie - înălţime, greutate, indice de masă corporală, circumferinţă abdominală, ±

	pliuri cutanate, status pubertar Vârstă osoasă - pentru pacienţii pediatrici Funcţie tiroidiană - TSH, FT4 Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal - indicaţie de evaluare individualizată, în funcţie de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH şi cortizolului Ax GH-IGF1 - determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienţii adulţi), la copii ele NU sunt considerate esenţiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH Dacă vârsta ≥ 6 ani - evaluare metabolică - hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranţă la glucoză pentru pacienţii la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans) Evaluare risc cardio-vascular - colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol Evaluare steatoza hepatică - GOT, GPT, ecografie abdominală ± Evaluare compoziţie corporală - DXA sau bioimpedanţă
Genetică medicală	Testare genetică Sfat genetic
Evaluare nutriţională (pediatru/endocrinolog/ diabetolog/dietetician)	Jurnal de dietă Evaluare compoziţie dietă Evaluare consum de calorii Controlul alimentelor disponibile
Neurologie şi psihiatrie pediatrică	Teste psihometrice adecvate vârstei Fizioterapie - la nevoie
O.R.L.	Evaluare pentru tulburări respiraţie în somn, sforăit, vegetaţii adenoide Recomandări posibile - amigdalectomie, adenoidectomie
Pneumologie	Obligatoriu - monitorizare pulsoximetrică în somn Studiu polisomnografic
Ortopedie pediatrică	Radiografie coloană vertebrală - evaluare risc scolioză

Vârsta de iniţiere - minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezităţii; în cazuri individualizate se poate iniţia încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

Contraindicaţii de iniţiere terapie - obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicaţii: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienţii acestuia, sarcina.

IV. Tratament - doze, mod de administrare

Pacienţi de vârstă pediatrică - terapia se iniţiază cu doze de 0,5 mg/m^2, cu ajustarea dozelor la 3 - 6 luni în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m^2.

În perioada de tranziţie - 0,1 - 0,2 mg/zi, în funcţie de prezenţa edemelor, tratament şi sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcţie de răspunsul clinic şi biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depăşirea nivelului superior al intervalului de referinţă pentru laboratorul folosit.

Somatropinum se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

Această indicaţie se codifica la prescriere 858

V. Monitorizare

Pe tot parcursul terapiei se va evalua periodic raportul risc/beneficiu; se vor avea în vedere ameliorarea deficitului statural, îmbunătăţirea compoziţiei corporale, creşterea calităţii vieţii, raportate la apariţia/agravarea comorbidităţilor şi/sau apariţia efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 - 6 luni monitorizare auxologică - greutate, înălţime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertăţii atât la sexul masculin cât şi la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică şi la vârsta medie pubertară.
- La 6 - 12 luni evaluare compoziţie corporală - circumferinţă abdominală şi/sau pliuri cutanate şi/sau DXA sau bioimpedanţă - pentru determinarea procentuală a grăsimii şi a masei musculare corporale
- La 6 - 24 luni, în mod individualizat - determinarea vârstei osoase
- Repetare polisomnografie:
• în primele 3 - 6 luni de tratament la copiii cu vârsta peste 2 ani şi cu apnee uşoară/absenţa apneei
• în primele 4 - 6 săptămâni la copiii cu vârsta sub 2 ani sau cu apnee moderată
- Ex ORL la 6 luni sau mai devreme dacă apar semne şi simptome de apnee obstructivă şi/sau infecţie respiratorie
- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei - la nevoie
- Monitorizare la 6 luni a funcţiei tiroidiene (TSH, free T4)
- Evaluare ax hipotalamo-hipofizo-adrenal **la 6 luni sau** în caz de simptomatologie specifică apărută spontan sau în caz de stres - dozare cortizol bazal ±ACTH, respectiv teste dinamice
- Evaluare metabolică la 6 luni (glicemie, profil lipidic, insulinemie şi/sau HbA1c, OGTT)
- Evaluare psihiatrică - dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă
- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent - inclusiv cu nutriţionist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

Criterii de întrerupere a terapiei:

- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariţia crizelor comiţiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicaţiile iniţierii terapiei.

Criterii de scădere a dozelor:

- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicaţii ortopedice cu excepţia epifiziolizei
- Apariţia rezistenţei la insulină

VI. Consideraţii ale terapiei în perioada de tranziţie - după vârsta osoasă de 14 ani la fete şi 16 ani la băieţi se opreşte tratamentul şi după 3 - 6 luni de pauză se identifică pacienţii cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare defineşte deficitul de GH şi permite reluarea terapiei cu rhGH în doze de 0,1 - 0,2 mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Somatropin este indicat a fi prescris de medicii din specialitatea Endocrinologie, cu acordul echipei multidisciplinare formată din: endocrinolog, genetician, pneumolog, psiholog, pediatru, psihiatru, ORL în centre universitare unde este posibil şi diagnosticul molecular (Bucureşti, Iaşi, Timişoara, Tg Mureş, Cluj-Napoca, Constanţa).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 97, cod (H01AC03): DCI MECASERMIN

INTRODUCERE

Creşterea liniară postnatală la copii este influenţată de o serie de factori de mediu şi genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creştere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creştere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, având rol şi de factor de creştere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreţiei IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acidlabilă (ALS) şi proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS şi IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producţie inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreţii suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creşterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creştere (GHR) şi poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic şi molecular sunt descrise şi alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutaţii ale genei IGF-1.

Indicaţie

- tratamentul de lungă durată al deficitului de creştere la copiii şi adolescenţii cu vârste cuprinse între 2 - 18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII

• Promovarea pe termen lung a unei creşteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiţii de siguranţă terapeutică.

• Atingerea potenţialului genetic şi familial propriu fiecărui individ; atingerea înălţimii finale a populaţiei normale, dacă este posibil.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani cu statură mai mică sau egală **-3 DS** faţă de talia medie normală pentru vârstă şi sex, cu vârsta osoasă întârziată faţă de vârsta cronologică, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriţia, afecţiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum şi orice alte cauze de faliment al creşterii şi care se încadrează în una din următoarele situaţii*):

• **Pacienţii cu tabloul clinic şi genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutaţiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în şa") sau cei cu alte mutaţii documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH**. La aceştia valori **bazale** crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 şi/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă şi sex) permit începerea tratamentului. Aceste dozări hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard şi cu precizarea intervalului de confidenţă.

• **În absenţa trăsăturilor clasice de nanism Laron şi/sau a mutaţiilor identificate pentru DPSIGF** investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:

- **Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml**, copilul trebuie să aibă cel puţin un test pentru aprecierea secreţiei GH (insulina, arginina hidroclorid/arginină hidroclorid- GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu **o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârstă şi sex** este înalt sugestivă pentru rezistenţă la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF-1 (punctul următor); o valoare a GH **bazal** > 10 ng/ml (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreţiei de GH;

- Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kg corp/zi Somatropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi şi în ziua 5. O creştere a IGF 1 faţă de valoarea bazală cu mai puţin de 15 ng/ml şi/sau a IGFBP3 cu mai puţin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

---

*) **este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutaţiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea şi păstrarea probelor de ADN înainte de iniţierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.**

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu Mecasermin (*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, **) evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice*) (greutate, înălţime, talie în poziţie şezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc.)*)

• **standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România** - anexate (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)

b. radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă**);

c. aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

d. dozare IGF I*) (prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidenţă)

e. dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1)**).

f. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionică, fosfatemie, explorarea funcţiei tiroidiene*)

g. fund de ochi*)

h. examen cardiologic cu ecografie cardiacă**)

i. opţional DXA - întregul corp**)

j. opţional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar**)

k. opţional, în cazuri selecţionate, şi în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labila (ALS), GHBP (proteina de legare GH).

l. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinţi, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice**)

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)

• Terapia cu Mecasermin trebuie iniţiată şi monitorizată, în toate circumstanţele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creşterii la copii.

• Contraindicaţiile iniţierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanţa activă şi prezenţa sau suspiciunea de neoplazii active.

• Iniţierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potenţial de hipoglicemie.

• Doza de iniţiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20 - 30 de minute după o masă sau gustare - doza se menţine cel puţin o săptămână şi se va creşte treptat, doar în lipsa reacţiilor adverse, cu 40 ug/kg corp de două ori pe zi la fiecare 1 - 2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menţinere, de 120 ug/kg corp de două ori pe zi. După fiecare creştere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineaţa şi seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susţinut şi intens la 2-3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente este de aproximativ 3 luni.

• Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3 - 4 luni şi vor include

- evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigdaliene,

- consiliere dietetică.

- evaluarea aderenţei la tratament (prezentarea flacoanelor goale)

- monitorizarea apariţiei celor mai frecvente reacţii adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetaţii adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacţii alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.

• Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.

• Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-complianţă), examen cardiologic cu ecografie cardiacă şi radiografie de mână pentru vârstă osoasă.

• Opţional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) şi audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă şi polisomnografie şi pulsoximetrie.

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN

- Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experienţă în terapia de

promovare a creşterii la copil (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj) numit evaluator.
- Criterii de apreciere a eficienţei terapiei: în cursul primului an de tratament creşterea velocităţii de creştere cu cel puţin 30% faţă de velocitatea de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creştere
- În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepţia cazurilor în care înălţimea a ajuns deja pe canalul genetic de creştere
- Rezultatul reevaluării poate fi:
- ajustarea dozei zilnice,
- oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.
- Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii:
- Vârsta osoasă 14 ani la fete şi 15,5 ani la băieţi sau
- Viteza de creştere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complianţă inadecvată sau
- Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei

Prescriptori: medici endocrinologi şi pediatri. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM

I. Indicaţie:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Cushing pentru care o intervenţie chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică, sau la care intervenţia chirurgicală a eşuat

Boala Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calităţii vieţii pacienţilor, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară şi hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistenţă la insulină, diabet zaharat, osteoporoză şi risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum şi cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populaţia normală.

Aceasta indicaţie se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienţi adulţi (≥18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situaţii:
- Persistenţa sau recidiva bolii după intervenţia chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenţia chirurgicală nu constituie o opţiune terapeutică.

a. Boala Cushing activă este documentată prin:
- Pacient cu cel puţin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a ţesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate
- lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 µg/dl sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1mg overnight sau 2 mg x 2 zile
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m. nesupresat
- La pacienţii care au fost supuşi hipofizectomiei, examen histopatologic va fi ataşat, eventual imunohistochimia pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de iniţierea terapiei cu Pasireotidum şi examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

b. Înaintea iniţierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigaţii suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluţiei pacientului în tratament cu Pasireotidum):
- Evaluarea status-ul glicemic: glicemia a jeun şi hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;
- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic şi EKG;
- Evaluarea funcţiei adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

III. Contraindicaţii pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:
- Pacienţi cu boala Cushing care au indicaţie de intervenţie chirurgicală;
- Pacienţi cu insuficienţă hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum
- Doza iniţială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecţie subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se administrează intramuscular profund la 28 zile.
- Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă subcutanată la cea intramusculară. Dacă este necesară o astfel de trecere, se utilizează doza iniţială recomandată, cu monitorizarea reacţiei de răspuns şi a tolerabilităţii.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile;
- Rezolvarea reacţiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, în administrarea sc, de două ori pe zi, iar în cazul administrării im, cu 10 mg/28 zile

V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienţii trebuie evaluaţi pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:
- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienţii care prezintă o reducere semnificativă a concentraţiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menţine beneficiul terapeutic.
- La pacienţii trataţi cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creştere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcţie de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
- La pacienţii trataţi cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcţie de răspuns şi tolerabilitate.
- Pacienţii care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuţi în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3 - 6 luni de tratament, prin:
- Examen clinic;
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
- Dozarea ACTH;
- Examene imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VI. Monitorizarea posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei a jeun şi a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienţii cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie iniţiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum şi ulterior, periodic, după cum se impune în funcţie de evoluţia individuală a pacienţilor. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni şi a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă iniţierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

2. Monitorizarea funcţiei cardiace pentru riscul de bradicardie şi a alungirii intervalului QT:

- Pacienţii cu afecţiuni cardiace şi/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizaţi;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienţii cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficienţa cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcţiei hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni şi apoi la 6 luni. Creşteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, şi în cazul confirmării creşterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcţiei adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluţia clinică o impune, în special în cazul pacienţilor cu boala Cushing care au fost supuşi chirurgiei transsfenoidale şi/sau iradierii hipofizare.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacităţii;
- Reacţii adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare a evoluţiei sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 99 cod (H05AA02): DCI TERIPARATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi iniţiat şi menţinut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situaţii:

1. Pacienţii cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică - (vezi şi Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza). Aceştia prezintă cel puţin una din următoarele:
- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puţin 12 luni de la iniţierea unui tratament antiresorbtiv antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T mai mic sau egal cu -3 DS (la nivelul coloanei lombare, sold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menţionate nu este posibilă sau este alterată major)
- probabilitate **foarte mare** de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

2. Pacienţii **cu risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condiţiile lipsei de răspuns la tratament antiresorbtiv.

2.1. Riscul crescut de fractură se defineşte conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică (vezi şi Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza) la pacienţii care au oricare din următoarele:
- fractură de fragilitate în antecedente
- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
- scor T între -1 şi -2,5 DS şi probabilitate **mare** de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul antiresorbtiv este definită ca pierderea de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA*) ale densităţii minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

*) Examenul DXA trebuie efectuat la acelaşi aparat, la interval de un an.

3. Pacienţii **cu risc crescut** de fractură la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacţiilor adverse. Pentru definiţia riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

Anexa Nr. 1

Categoria de vârstă (ani)	PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru fractura majoră osteoporotică este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)	PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX **riscul calculat pentru fractura majoră osteoporotică este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)**
50 - 54	**5,8**	**7**
55 - 60	**7,1**	**8,5**
60 - 64	**8,7**	**10,5**
65 - 69	**10**	**12**
70 - 74	**12**	**14,4**
75 - 79	**13**	**15,6**
80 - 84	**14**	**16,8**
peste 85	**12**	**14,4**

II. Criterii de excludere din tratamentul cu Teriparatidum

1. Pacienţi trataţi cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viaţă.
2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
- apariţia unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la iniţierea tratamentului;
- pierderea de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA* (la acelaşi aparat, în acelaşi loc) măsurat la minim 12 luni de la iniţierea terapiei.
3. Pacienţi non-complianţi la tratament cu Teriparatidum (discontinuităţi ale terapiei nejustificate medical)
4. Pacienţi cu contraindicaţii conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
- copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulţi tineri cu cartilaje epifizare deschise;
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- sarcina şi alăptarea;

- hipercalcemie preexistentă;
- hiperparatiroidismul;
- insuficienţă renală severă;
- boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul şi boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
- creşteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
- radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;
- pacienţii cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

III. Medici prescriptori:
Iniţierea şi continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

IV. Alte recomandări:
- Pentru iniţierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populaţiei privind boala, importanţa terapiei, costurilor şi necesităţii complianţei etc.
- Trebuie minimizaţi factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicaţie psihotropă, malnutriţie, deshidratare, incontinenţă urinară cu micţiuni imperioase, covoraşe şi încălţări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinţei, obstacole pe căile de deplasare în locuinţă, fumatul, consumul de alcool.

V. MONITORIZARE
a) Documente/investigaţii obligatorii la INIŢIEREA tratamentului:
1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană şi/sau DXA şold. În condiţiile imposibilităţii măsurării BMD la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius);
3. Imagistica - pentru documentarea diagnosticului de fractură vertebrală (radiografie simplă, morfometrie vertebrală pe scanare DXA, RMN, CT);
4. Documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
5. Tratament anterior pentru osteoporoză dacă este cazul;
6. Examene de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă şi excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcţie de metoda laborator):
- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- TSH, fT4;
- osteocalcina şi cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:
1. Raport complet, care să conţină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieţii;
2. Evaluare morfometrică (prin aceeaşi metodă ca şi prima dată);
3. DXA coloană şi/sau DXA şold sau antebraţ (33% radius);
4. Evaluare biochimică:
- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- 25OH vitamina D;
- osteocalcină, cross-laps.

NOTĂ:
• Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică şi biochimică la 3, 6, 9 luni în funcţie de caz, cu supravegherea toleranţei terapiei şi asigurarea complianţei, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianţei la tratament.
• Medicul curant are obligaţia de a întrerupe tratamentul la pacienţi dacă:
- identifică criterii de excludere;
- au dezvoltat reacţie adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;
- în caz de necompliantă a tratamentului.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ

A. Indicaţii: boli neurologice degenerative/inflamator-imune
• Utilizare în condiţii de spitalizare de scurtă durată într-o secţie de neurologie
1. Criterii de includere în tratament:
- pacienţi cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) - tratament de consolidare a remisiunii
- pacienţi cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienţii cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi - tratament de consolidare a remisiunii
- pacienţi cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
- pacienţi cu afecţiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central şi al encefalitei Rasmussen

2. Tratament:
- Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură
- Durata curei: 2 - 5 zile
- Repetiţia curelor la 4 - 6 săptămâni

II. Utilizare în condiţii de spitalizare în secţia de neurologie sau terapie intensivă neurologică
1. Criterii de includere în tratament:
- pacienţi cu poliradiculonevrita acuta Guillain Barre
- pacienţi cu decompensări acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
- tratamentul acut al crizei miastenice

2. Tratament:
- Doza: 2 g/kg corp/cură
- Durata curei: 5 zile

III. Prescriptori: medicii din unităţile sanitare prin care se derulează PNS boli rare- boli neurologice degenerative/inflamator-imune.

B: Indicaţii: Imunodeficienţele primare
I. Criterii de includere
Pacient 0 - 18 ani şi adulţi, cu unul dintre următoarele diagnostice:
1. Imunodeficienţe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:
- Agamaglobulinemie
- Imunodeficienţă comună variabilă
- Sindroame hiper IgM
- Deficit de subclase de IgG*) care nu răspunde la antibioterapia profilactică
- Deficienţe simptomatice de anticorpi specifici**) care nu răspund la vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic **polizaharidic** şi nici la antibioterapia profilactică
- Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a micii copilării***)

2. Imunodeficienţe combinate severe
3. Imunodeficienţe combinate
4. Imunodeficienţe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge, **sindrom Kabuki cu imunodeficienţă**)
5. Alte imunodeficienţe primare **(de exemplu sindrom Griscelli)**

---
*) Necesită documentarea lipsei de răspuns la vaccin polizaharidic (anti-pneumococic neconjugat, **polizaharidic**, a se vedea mai jos) şi/sau proteic (tetanic, difteric)

) Necesită vârsta de peste 2 ani şi documentarea prin dubla dozare a **anticorpilor IgG antipneumococici - iniţial **înainte de vaccinare** şi la 2 luni după o doză de vaccin anti-pneumococic **polizaharidic**, la ambele fiind necesară evidenţierea de titruri neprotective **(titrul protectiv este definit printr-o valoare de ≥ 1.3 mcg/ml sau prin creşterea titrului global de anticorpi IgG anti-pneumococici de cel puţin doua ori postvaccinare; se interpretează în contextul istoricului vaccinal)**.

***) Durata recomandată a tratamentului este de 1 an; ulterior, dozele se vor spaţia (2 doze la 6 săptămâni, 2 doze la 8 săptămâni). Dacă situaţia o permite, tratamentul se va opri după aceasta perioadă.

II. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament (dacă este cazul)

Reacţia anafilactică la Ig i.v. reprezintă contraindicaţie de administrare a aceluiaşi produs.

Dacă tratamentul cu Ig este totuşi necesar, se va înlocui cu unul s.c. sau, dacă nu este posibil, cu un alt produs i.v.

III. Tratament:

- la începutul tratamentului, doza este 0.4 - 0.8 g/kgc la interval de 3 - 4 săptămâni;
- dozele ulterioare vor fi individualizate (mai mici/mai mari, mai rare/mai dese) pentru fiecare bolnav astfel încât nivelele de IgG înainte de administrare să se menţină în valori normale pentru vârstă şi să fie liber de infecţii.;
- doza va fi rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de flacoane (**se va folosi întotdeauna un număr întreg de flacoane !).**
-

Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la substanţa activă (IgG) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.

Hipersensibilitate la imunoglobulinele umane, în special în cazurile foarte rare de deficienţă de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA.

Hipersensibilitate sistemică cunoscută la hialuronidază sau la hialuronidază umană recombinantă.

IV. Precauţii. Atenţionări

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

Se va folosi premedicaţie (ibuprofen, paracetamol, antihistaminice sau corticosteroizi) doar în cazuri selecţionate, pe baza istoricului personal (de exemplu, istoric de cefalee, prurit sau urticarie la administrări anterioare).

Se vor respecta cu stricteţe vitezele de infuzie precizate în prospect, în funcţie şi de toleranţa pacientului.

Pacienţii care au în istoric o reacţie anafilactică (nu reacţie transfuzională simplă cu hemoliză!) la produse din sânge, pot fi testaţi pentru prezenţa anticorpilor anti IgA înaintea începerii tratamentului cu imunoglobulina i.v. Dacă testarea nu este posibilă, se va prefera un produs cu administrare subcutanată, iar - dacă nu există aceasta opţiune- se va alege un produs cât mai sărac în IgA, se va folosi premedicaţie şi se va pregăti de fiecare dată trusa de urgenţă (adrenalină, corticosteroid, antihistaminic, soluţie cristaloidă).

Administrarea de vaccinuri vii atenuate (ROR, varicelo-zosterian) trebuie amânată până la 8 - 10 luni de la încheierea tratamentului cu Ig i.v.

V. Schimbarea terapiei

Se va evita, pe cât posibil, schimbarea produsului, dacă acesta este eficient şi nu produce efecte adverse la acel pacient.

La indicaţia medicului curant şi dacă familia şi pacientul sunt de acord, se poate trece la tratament de substituţie cu imunoglobulină pe cale subcutanată.

VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice şi a evoluţiei sub tratament

- nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitele pure de anticorpi şi minim 800 mg/dl pentru deficitele combinate sau la pacienţii cu bronşiectazie; uneori, poate fi necesar chiar şi un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP şi complicaţii ale acestora;
- doza folosită trebuie să asigure protecţie faţă de infecţiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) şi nu faţă de orice infecţie;

Bronşiectaziile progresează lent, de multe ori în ciuda tratamentului cu Ig, din cauza faptului că IgG nu trece în secreţii; în aceste cazuri se va asocia profilaxie antimicrobiană (de ex amoxicilină, cotrimoxazol) sau antineutrofilică (azitromicină)

VII. Întreruperea tratamentului

Tratamentul se întrerupe doar dacă el devine inutil (reluarea producţiei normale de imunoglobuline, ca urmare a transplantului de măduvă sau celule stem sau ca urmare a tratamentului genetic).

VIII. Prescriptori: medicii din unităţile sanitare prin care se derulează PNS boli rare - tratamentul sindromului de imunodeficienţă primară.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 101, cod (J002N): DCI RIBAVIRINUM

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

Doze

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	Ribavirinum
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	800 - 1200 mg în două doze
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	400 - 800 mg (Nu este recomandată când eRFG < 50 mL/min)
5 (eRFG < 15 mL/min)	Nu este recomandată

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.

Monitorizare

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 102, cod (J003N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii

Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].

Tratament

Ţinta

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.

Doze
Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

Stadiul BCR	Peginterferonum alfa 2b
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	1,5 mcg/kg - săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	1 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC).
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.
Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 103, cod (J004N): DCI PEGINTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].
Tratament
Ţinta
Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.
Doze
Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcţional: renal:

Stadiul BCR	Doza Peginterferonum alfa 2a
1 - 2 (eRFG > 60 mL/min)	180 mcg/săpt., s.c.
3 - 4 (eRFG 15 - 59 mL/min)	135 mcg/săpt., s.c.
5 (eRFG < 15 mL/min)	135 mcg/kg - săpt., s.c.

În infecţia cu virusul hepatitei C se testează răspunsul la terapie după 3 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei C) la 3 luni (titru copii ARN VHC)
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.
Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 104, cod (J005N): DCI LAMIVUDINUM

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].
Tratament
Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.
Doze
Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	30 - 50	10 - 29	< 10	HD
Lamivudina	100 mg p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 50 mg, p.o. la 24 ore	100 mg iniţial, apoi 25 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 15 mg, p.o. la 24 ore	35 mg iniţial, apoi 10 mg, p.o. la 24 ore

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).
Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 105, cod (J006N): DCI INTERFERONUM ALFA 2B

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].
Tratament
Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.
Doze
Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unităţi/săptămână.
În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.
Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 106, cod (J007N): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic şi infecţie cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].
Tratament
Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.
Doze

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unităţi x 3/săptămână.
În infecţia cu virusul hepatitei B se testează răspunsul la terapie după 4 luni: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.
Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 107, cod (J008N): DCI ENTECAVIRUM

Indicaţii
Pacienţii cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].
Tratament
Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.
Doze
Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Entecavirum	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.25 mg p.o. la 24 ore	0.15 mg p.o. la 24 ore	0.05 mg p.o., la 24 ore	Administrare după HD
Entecavirum (la non-responsivi la lamivudina)	1 mg p.o. la 24 ore	0.5 mg p.o. la 24 ore	0.3 mg p.o. la 24 ore	0.1 mg p.o. la 24 ore	Administrare după HD

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).
Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 108, cod (J009N): DCI ADEFOVIRUM DIPIVOXILUM

Indicaţii
Pacienţii cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic şi infecţie virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv şi > 10^4 copii VHB ADN/mL].
Tratament
Ţinta
Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 şi negativarea AgHBe.
Doze
Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcţional renal:

	eRFG (mL/min)				
	≥ 50	**30 - 50**	**10 - 29**	**< 10**	**HD**
Adefovir	10 mg p.o. la 24 ore	10 mg p.o. la 48 ore	10 mg p.o. la 72 ore	-	10 mg p.o. la 7 zile

După 3 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv şi nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se opreşte terapia anti-virală.
Monitorizare
Răspunsul la terapia anti-virală iniţial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariţia rezistenţei impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).
Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 109, cod (J010D): DCI CASPOFUNGINUM

Indicaţii
- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli
• A. Contactul cu sectorul sanitar:
1) Fără contact 1
2) Contact fără proceduri invazive 2
3) Contacte repetate cu proceduri invazive 3
• B. Tratament AB:
1) Fără AB 1
2) Cu AB în antecedente 2
• C. Caracteristicile pacientului:
1) Tânăr - fără comorbidităţi 1
2) Vârstnic cu comorbidităţi 2
3) Pacient imunodeprimat: 3
- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

Tratament
Schema de tratament:
Se iniţiază tratamentul cu Caspofungin şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ
Doze:
- 70 mg IV în prima zi, apoi 50 mg/zi

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 110, cod (J012B): DCI VORICONAZOLUM

Indicaţii
- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

Evaluarea riscului - Carmeli
• A. Contactul cu sectorul sanitar:
1) Fără contact 1
2) Contact fără proceduri invazive 2
3) Contacte repetate cu proceduri invazive 3
• B. Tratament AB:
1) Fără AB 1

2) Cu AB în antecedente 2

• C. Caracteristicile pacientului:

1) Tânăr - fără comorbidităţi 1

2) Vârstnic cu comorbidităţi 2

3) Pacient imunodeprimat: 3

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

sau 3

Tratament

Schema de tratament:

Se iniţiază tratamentul cu voriconazol şi după identificarea agentului etiologic se aplică principiul dezescaladării, folosind agentul antifungic cel mai activ

Doze:

- iv: 6 mg/kgc x 2/zi, în prima zi, apoi 4 mg/kgc x 2/zi în aspergiloză şi infecţii severe cu alte mucegaiuri. În infecţiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.

- oral (comprimate şi suspensie):

• Gr. > 40 Kg: 400 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 200 mg, po, x 2/zi

• Gr. < 40 Kg: 200 mg, po, x 2/zi în prima zi, apoi 100 mg, po, x 2/zi

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU

I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ: abordarea terapeutică a infecţiilor pulmonare cronice cauzate de Pseudomonas aeruginosa, la pacienţii cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puţin 6 ani.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

A. Criterii de includere:

- infecţie respiratorie cu Pseudomonas aeruginosa la un pacient cu fibroză chistică.
- vârsta peste 6 ani

B. Criterii de excludere:

- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul
- incapacitatea pacientului de a inhala corect
- prezenţa efectelor adverse importante sau alergie la medicament

III. TRATAMENT

Doze

- Adulţi şi copii cu vârsta de cel puţin 6 ani: 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cat mai apropiat de 12 ore.

Notă: Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător

Iniţierea terapiei se face astfel:

- în infecţia acută/exacerbare sau primoinfecţie cu Pseudomonas aeruginosa, în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive
- în infecţia cronică se administrează 6 luni consecutive, după care se face control bacteriologic obligatoriu, în funcţie de care se ia decizia ulterioară.

Mod de administrare:

Colistimetatul de sodiu este indicat doar pentru administrare inhalatorie.

- Capsulele cu colistimetatul de sodiu trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul de pulbere care aparţine medicamentului respectiv.
- Capsulele nu trebuie să fie ingerate
- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului şi familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.
- Dacă sunt urmate şi alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:

• Mucolitice inhalatorii

• Bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie

• Fizioterapie toracică

• Alte medicamente cu administrare inhalatorie

• Colistimetat de sodiu

Durata tratamentului: în primoinfecţie/infecţie acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infecţia cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei încă 3 luni dacă nu s-a obţinut cultura negativă şi starea clinică o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obţine beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

IV. PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

- se recomandă precauţie în administrarea la pacienţii cu patologie renală, cu tulburări de auz, bronhospasm, antecedente de nefrite medicamentoase, sensibilizări cunoscute la aminoglicozide, miastenia gravis, Parkinson, porfirie
- utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie cu alte medicamente cu potenţial nefrotoxic sau neurotoxic, ca aminoglicozidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanţele curariforme, trebuie evitată.
- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicină şi
- claritromicină sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacina şi ciprofloxacina trebuie efectuată cu precauţie la pacienţii diagnosticaţi cu miastenia gravis

Sarcina

Datele provenite din utilizarea colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Colistimetatul de sodiu nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreţia colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

EFECTE SECUNDARE POSIBILE

Bronhospasm şi tuse

La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Daca este cazul, se recomanda administrarea de beta- 2-agonişti, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.

Hemoptizie

Hemoptizia este o complicaţie posibilă în fibroza chistică şi este mai frecventă la adulţi. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienţii cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obţinute în urma administrării tratamentului sunt considerate mai mari decât riscurile de inducere a unei noi hemoragii.

Exacerbare respiratorie acută

Dacă se dezvoltă exacerbări respiratorii acute, trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană suplimentară, cu medicamente administrate intravenos sau oral.

Suprainfecţie micotică orală

După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecţii micotice orale pe durata tratamentului .

Nefrotoxicitate/neurotoxicitate

Există o absorbţie transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudenţă când se administrează colistimetat de sodiu la pacienţi cunoscuţi ca fiind predispuşi la reacţii adverse

nefrotoxice sau neurotoxice.

VI. CONTRAINDICAŢII

Alergie/hipersensibilizare la substanţa activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienţi.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Monitorizarea eficienţei terapeutice se face la sfârşitul celor 6 luni de la iniţierea medicaţiei, prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistenţa a infecţiei, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu altă medicaţie antibiotică inhalatorie. Tratamentul se administrează pe o perioada de 6 - 9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile, iar în prezenţa acestora, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului se va face în următoarele cazuri:

- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, alergiilor, ineficienţei sau a apariţiei reacţiilor adverse severe
- Decizia de a întrerupe medicaţia în cazul sarcinii şi alăptării, dacă acest lucru se impune
- Decizia pacientului şi a părinţilor de a întrerupe tratamentul

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Tratamentul se iniţiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, cu experienţă în diagnosticarea, monitorizarea şi tratamentul fibrozei chistice, şi poate fi continuat de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 112, cod (J02AC05): DCI ISAVUCONAZOLUM

Introducere

Isavuconazolul este un triazol de a doua generaţie cu activitate împotriva unui spectru larg de ciuperci importante din punct de vedere clinic. Precursorul său solubil în apă, sulfatul de isavuconazoniu, disponibil pentru administrare intravenoasa şi orala, este aprobat în SUA şi UE pentru tratamentul adulţilor cu aspergiloză invazivă şi mucormicoză.

I. Indicaţia terapeutică

Pacienţii adulţi diagnosticaţi cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiţii particulare

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu aspergiloza invaziva sau mucormicoza dovedita micologic şi care îndeplinesc minim una din condiţiile de mai jos:

- la adulţi pentru tratamentul mucormicozei la pacienţii la care amfotericina B este inadecvată, cu adresabilitate pentru pacienţii cu patologie în sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecţie HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.

- la adulţi pentru tratamentul aspergilozei invazive, cu adresabilitate pentru pacienţii cu patologie din sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecţie HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.

- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B sau Voriconazol este contraindicat.

- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opţiunile terapeutice actuale din cauza toxicităţii crescute, sau datorita interacţiunii cu alte medicamente pe care aceşti pacienţi le iau.

- pacienţi cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la eşec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invaziva la:

- pacienţi imunocompromişi

- pacienţii cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice

- pacienţii cu hemopatie malignă

2. Criterii de excludere

Pacienţi la care datele clinice, şi biologice, microbiologice, imagistice şi histopatologice nu susţin forma invaziva de aspergiloza

Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii următori:

- Manitol (E421)

- Acid sulfuric

Pacienţi cu sindrom de QT scurt congenital

Administrare concomitentă cu ketoconazol.

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acţiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină şi sunătoare sau cu inductori moderaţi ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină şi etravirină.

III. Tratament

Evaluarea preterapeutică

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienţi imunocompromişi

- pacienţii cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice

- pacienţii cu hemopatie malign

- pacienţii cu patologie din sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecţie HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.

• Radiografia toracică ce evidenţiază opacităţi pneumonice cu tendinţă la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.

• CT torace ce descrie o cavitate ce conţine în interior o masă cu "semnul lunei" sau semnul Monad şi la examinarea CT în dinamica, deplasarea micetomului, care "cade" în interiorul cavităţii la schimbarea poziţiei pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.

• Lavajul bronhoalveolar, puncţia- biopsie cu ac fin sau toracoscopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă şi însămânţare de culturi ce vor fi pozitive pentru A. fumigatus.

• Examenul ORL ce decelează infecţie a canalului auditiv cu secreţii verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări şi la examenul micologic se evidenţiază aspergilus.

• Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros şi frotiuri Gram şi Giemsa pozitive. Este confirmat de apariţia septurilor, hife dihotomizate la analiza lichidului vitros.

• Test PCR pozitiv.

• Test imunoenzimatic de depistare a antigenului galactomannan pozitiv.

Doza de administrare

Tratamentul se poate administra prin perfuzie intravenoasa (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire şi diluare (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore, în primele 48 de ore (în total 6 administrări), administrat prin PEV într-un interval de timp de minimum 1 oră sau administrare orala 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreţinere recomandată este de 200 mg isavuconazol o dată pe zi, administrat fie sub forma de PEV fie oral, cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic.

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenţie raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilităţii orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orala la cea intravenoasa este adecvată în cazul în care aceasta are indicaţii clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienţi

- Vârstnici (≥ 65 ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Cu toate acestea, experienţa clinică la pacienţii vârstnici este limitată.
- Copii şi adolescenţi Siguranţa şi eficacitatea Isavuconazolla copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.
- Insuficienţă renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.
- Insuficienţă hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasele ChildPugh A şi B). Isavuconazolnu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la aceşti pacienţi nu este recomandată, cu excepţia cazului în care se consideră că beneficiul potenţial depăşeşte riscurile.
IV. Monitorizarea răspunsului la tratament şi a toxicităţii:
Diminuarea pana la dispariţia leziunilor descrise mai sus.
Monitorizarea următoarelor tulburări:
- Tulburări hematologice şi limfatice : Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie
- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice şi de nutriţie- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriţie
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolenţă; Convulsii; Sincopă; Ameţeală ; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice şi vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilaţie atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitaţii Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale - Dispnee; Insuficienţă respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;
- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greaţă; Durere abdominală Dispepsie; Constipaţie; Distensie abdominală
- Tulburări hepatobiliare -Valori ridicate ale testelor hepatice Hepatomegalie; Hepatită
- Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamiltransferazei
- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat - Erupţie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteşii; Alopecie;
- Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale şi ale căilor urinare-Insuficienţă renală.
V. Prescriptori
Tratamentul se iniţiază de către medicii oncologi, hematologi, infecţionişti, ORL-işti, medicii specialişti din centrele acreditate pentru activitatea de transplant şi nominalizate prin ordin al ministrului sănătăţii, medici din specialităţi clinice conform competentelor şi poate fi continuat, pentru administrarea orala în ambulatoriu de medici din specialităţile clinice, conform competentelor sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale, în dozele şi pe durata indicate în aceasta.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM

1. Indicaţie
Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienţi adulţi cu ciroză compensată - Child - Pugh A, trataţi anterior cu agenţi antivirali cu acţiune directă DAA şi fără răspuns terapeutic

2. Criterii de includere
Pacienţi adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect şi complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecţionist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecţie) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică)

Comentarii:
1. Pacienţii cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiţia ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigaţiile imagistice efectuate la cel puţin 24 săptămâni să arate lipsa recurenţei bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind iniţierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice şi evoluţia nefavorabilă.
2. Pacienţii cu afecţiuni maligne extrahepatice trataţi curativ, cu rata de recidivă redusă, necesită şi consultul şi acordul medicului curant (hematolog, oncolog).
3. Pacienţii cu coinfecţie B - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB, utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv, dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.
4. Pentru coinfecţia VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV.
5. Tratamentul şi monitorizarea infecţiei VHC la pacienţii posttransplant hepatic sau posttransplant de organe solide se vor efectua în centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/centrul de transplant care a luat în evidenţă pacientul (pentru pacienţii care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/ infecţionist din centru, deoarece sunt necesare asigurarea în permanenţă a imunosupresiei şi ajustarea dozelor de imunosupresoare.
Eficacitatea şi siguranţa nu au fost evaluate la pacienţii posttransplant hepatic. În consecinţă utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor şi beneficiilor, iar medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

3. Evaluarea preterapeutică
- Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecţie ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC. Dacă viremia este mai veche de 6 luni faţă de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.
- Transaminazele serice (ALT, AST)
- Hemograma
- Albumina serică
- Bilirubina totală
- TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- Creatinina serică şi clearance la creatinină
- Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
- Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)
- Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puţin unul din aceşti parametri este pozitiv, se efectuează viremia VHB.
- Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienţii cu transplant
- Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea şi evaluarea contraindicaţiilor din punctul de vedere al specialităţii respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi rezumatul caracteristicilor produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).

4. Criterii de excludere/Contraindicaţii

- Pacienţii adulţi cu infecţie cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral susţinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior şi cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecţie)
- Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte
- Cancerele hepatice tratate prin rezecţie, ablaţie, TACE la mai puţin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă postprocedură
- Afecţiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potenţial curativ
- Pacienţi cu insuficienţă renală cronică severă (e GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) sau pacienţi cu insuficienţă renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă

În RCP-ul produsului este specificat faptul că "nu există suficiente date legate de tratamentul pacienţilor cu insuficienţă renală în stadiul terminal şi nu a fost studiat la pacienţii cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la aceşti pacienţi în absenţa altor opţiuni terapeutice". Deci această contraindicaţie poate fi considerată o contraindicaţie relativă. Medicul prescriptor şi pacientul îşi asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

- Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: toate interacţiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com, RCP-ul produsului şi listarea graficului de interacţiuni posibile.

5. Tratament - posologie:

Combinaţii (SOFOSBUVIR 400 mg + VELPATASVIR 100 mg + VOXILAPREVIR 100 mg) - 1 cp/zi

Durata tratamentului:

- 12 săptămâni

Monitorizarea tratamentului

• La terminarea tratamentului:

- transaminazele serice, hemograma, albumina, INR.

• La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:

- viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs şi ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel), se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

6. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eşec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecţie la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

7. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie şi medici din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CASA OPSNAJ.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM

Indicaţie: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg

I. Definiţia afecţiunii

Infecţia HIV/SIDA este o infecţie cu virusul imunodeficienţei umane, cronică, progresivă, care afectează şi elimină celulele sistemului imun responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluţia este spre deces prin boli infecţioase cu germeni oportunişti. Evoluţia bolii grefată de infecţiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

II. Stadializarea afecţiunii

Conform definiţiei CDC revizuite în 2003, infecţia HIV/SIDA recunoaşte:

• stadiul I, când limfocitele CD4 sunt > 500/ml sau procentual >/= 29% şi nu sunt manifestări clinice;

• stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 şi 499/ml sau procentual între 14 şi 28%;

• stadiul III, când limfocitele CD4 < 200/ml sau < 14% din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecţia cronică progresivă într-o infecţie cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidităţi. În acest sens, în prezent se foloseşte o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral şi să prevină apariţia rezistenţei - asociere şi secvenţiere conform ghidurilor naţionale şi internaţionale. Dolutegravir aparţine unei clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în ţară. Conform recomandărilor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opţiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienţi (1).

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

• pacienţi adulţi, adolescenţi **şi copii cu vârsta peste 6 ani şi greutatea de peste 15 kg**, infectaţi cu HIV-1, fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;

• naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;

• experimentaţi la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază şi fără rezistenţă documentată la această clasă.

• experimentaţi la terapia ARV cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienţi infectaţi cu HIV-1 cu vârsta între 12 şi 18 ani, expuşi tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulţii trataţi cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA şi EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcţie de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani **şi greutatea de peste 15 kg** (1).

Vârstnici

Analiza farmacocinetică populaţională a dolutegravirum în care s-au folosit date obţinute de la adulţi infectaţi cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficienţă renală

Clearance-ul renal al substanţei active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum.

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienţii care fac dializă.

Insuficienţă hepatică

Dolutegravirum este metabolizat şi eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilităţii sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populaţională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb şi de fază III pentru adulţi nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populaţională nu au evidenţiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Formulare: tablete 10 mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienţi infectaţi cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

• 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulţi şi adolescenţi > 40 kg fără rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitor de integrază

• La această categorie de pacienţi, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, neviparine, tipranavit/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)

• 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienţii cu rezistenţă documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

• 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 şi 40 kg

• 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 şi 30 kg

• 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 şi 20 kg.

Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustaţi (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustaţi nu se face în doza de 50 mg/zi. (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r şi Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienţi este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacţiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale şi nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viaţa, în condiţiile în care se menţine supresia virală ca urmare a eficienţei schemei şi a complianţei pacientului. În condiţiile apariţiei eşecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistenţă şi conform ghidurilor în vigoare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariţiei sindromului de reconstrucţie imună sau a reacţiilor de hipersensibilizare necunoscute.

Parametrii biochimici:

• creatinina serică şi enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP

• de verificat după 2 săptămâni de la iniţierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situaţii nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acţiona conform practicii locale şi RCP-ului produselor.

Parametrii imunologici şi virusologici:

• HIV-RNA, CD4;

• la 6 luni de la iniţierea schemei de tratament care conţine şi dolutegravirum.

Obţinerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la iniţierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului naţional.

Criterii de excludere din tratament:

• pacienţii cu hipersensibilizare cunoscută la substanţa de bază sau la excipienţi;

• concomitenţa unei suferinţe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale;

• pacienţii cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VI. Reluare tratament (condiţii):

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

• nu a fost anterior oprit pentru alergie şi/sau hipersensibilizare;

• testele de rezistenţă nu documentează mutaţii specifice care să crească FC (fold change).

VII. Prescriptori:

Medicii specialişti în boli infecţioase din centrele regionale HIV şi din spitalele de boli infecţioase din ţară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările şi completările ulterioare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 115 cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

I. Indicaţia terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecţiei cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Adulţi cu vârsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]

- Pacienţii care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii

- pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

- Administrare concomitentă cu pimozidă.

- Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.

- administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină.

- pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

- pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

- Tratamentul poate să fie iniţiat în ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după transplant.Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

În plus faţă de tratamentul iniţial profilactic cu letermovir pentru 100 zile, profilaxia poate fi extinsă până la 200 zile după transplant pentru pacienţii cu risc mare de reactivare a infecţiei CMV.

Mod de administrare:

- Tratamentul cu letermovir se administrează oral o dată pe zi, în doză de 480 mg. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Profilaxia prelungită cu letermovir până la 200 zile după transplant este benefică la unii pacienţi cu risc crescut de reactivare tardivă a infecţiei cu CMV.

- Conform studiului recent P040[4], administrarea profilactică de letermovir poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente

- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

• posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.

• scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

- Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentraţiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienţi

- Insuficienţă hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală - letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă.
- Insuficienţă renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.
- Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea letermovir la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interacţiuni medicamentoase

Letermovir trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după iniţierea şi după oprirea tratamentului cu letermovir, precum şi după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor şi transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate şi transportate. Ca urmare, pentru voriconazol şi fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acţiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacităţii acestuia. Letermovir poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienţi

Letermovir conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă şi s a iniţiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (preemptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internării pacientului şi ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidenţă, în baza scrisorii medicale emisă de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menţiona obligatoriu doza de administrare şi numărul de zile de tratament cu letermovir rămase din durata recomandată de administrare de 200 zile după transplant.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 116 cod (J06BA01): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ

Imunoglobulina umană normală de administrare subcutanată se poate injecta simplu subcutanat (IgSC) (Gammanorm*), Cutaquig*)) sau facilitat (FSCIg) (HyQvia*)).

_____

*) Produse autorizate pe piaţă în România până în prezent.

DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- sindroame de imunodeficienţă primară:
• agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
• imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
• imunodeficienţe combinate
• deficite de subclasă IgG
• deficite anticorpice specifice

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Terapie de substituţie la adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta între 0 şi 18 ani) cu sindroame de imunodeficienţă primară cum sunt:
• agamaglobulinemie şi hipogamaglobulinemie congenitale
• imunodeficienţă comună variabilă (IDCV)
• imunodeficienţe combinate
• deficite de subclasă IgG cu infecţii recurente
• deficite anticorpice specifice

SELECŢIA PACIENŢILOR

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficienţă primară care necesită substituţie cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienţii care:

- au prezentat reacţii adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil
- administrarea intravasculară oferă fluctuaţii mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, şi în consecinţă prezintă infecţii frecvente şi/sau necesită administrare mai frecventă
- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital
- au o profesie sau un regim de viaţă care nu permite prezenţa lunară la spital pentru administrarea intravasculară
- solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experienţă în tratamentul imunodeficienţelor primare şi pacient/părintele sau tutorele legal al pacientului şi numai după ce pacientul a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

Eligibilitatea pacientului

Pacientul sau cel care îngrijeşte pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic şi psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC sau FSCIg).

Pentru aceasta, pacientul/îngrijitorul trebuie:

- Să înţeleagă şi să respecte importanţa depozitării şi manipulării corecte a medicamentului
- Să înţeleagă şi să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să ştie să aleagă locul corect pentru administrare şi să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg
- Să înţeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să ştie să insere acul, să verifice prezenţa sângelui şi ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informaţiile legate de administrare (doza, locul de administrare şi numărul acestora, timp de administrare)
- Să înţeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să ştie ce efecte adverse pot apărea şi ce trebuie făcut în cazul apariţiei lor

- Să înţeleagă importanţa notării şi raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare şi pentru a-şi ridica prescripţia medicală ce se va elibera prin farmacia unităţii sanitare prin care se derulează programul

Contraindicaţii ale administrării IgSC şi FSCIg

- Anafilaxie sau reacţii sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacităţii de a înţelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacităţii de prehensiune, vedere mult scăzută

Încetarea administrării IgSC şi FSCIg

- la cererea pacientului/tutorelui legal
- pacient necompliant
- evoluţie nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte
- reacţii severe la locul de administrare
- reacţie de hipersensibilitate severă la substanţa activă, hialuronidază (Hyqvia) sau oricare dintre excipienţi
- oricare dintre situaţiile care contraindică administrarea de IgSC şi FSCIg

TRATAMENT:

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul imunodeficienţei.

Administrarea subcutanată, atât pentru IgSC cât şi pentru FSCIg se iniţiază în spital după ce pacientul/părintele sau tutorele legal a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul iniţiator este sigur că pacientul/părintele şi-a însuşit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijeşte pacientul.

Scheme de administrare

Doza recomandată de imunoglobulină este de 0,4 - 0,8 g/kg/lună şi va fi individualizată şi adaptată pentru fiecare pacient în funcţie de răspunsul farmacocinetic şi clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecţii.

A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC sau FSCIg să se iniţieze după atingerea nivelelor serice optime de Ig.

Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă.

Doza săptămânală de IgSC sau FSCIg este identică cu 1/3 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 3 săptămâni şi respectiv 1/4 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administra la un interval de 4 săptămâni.

Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecţii a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente şi a menţinerii unor nivele plasmatice mai constante.

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)

Doza lunară de imunoglobulină administrată anterior intravenos se va divide în patru şi se va administra săptămânal.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

HyQvia este disponibil ca o unitate cu două flacoane, conţinând un flacon cu imunoglobulină umană normală (imunoglobulină 10% sau Ig 10%) şi un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20).

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care creşte permeabilitatea ţesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a ţesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstiţiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 0,5 zile. Hialuronidaza recombinantă umană din HyQvia acţionează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile şi permeabilitatea ţesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

La fiecare infuzie, iniţial se va administra subcutanat şi în acelaşi loc hialuronidaza şi apoi imunoglobulina.

Cantitatea de hialuronidază umană recombinantă care trebuie injectată depinde de doza de imunoglobulină care se administrează iar echivalenţele dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1.

Echivalenţele între hialuronidază şi imunoglobulină		
Hialuronidaza umană recombinantă	**Imunoglobulina normală umană 10%**	
Volum (ml)	**Proteină (grame)**	**Volum (ml)**
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Imunoglobulina HyQvia se poate administra la un interval de 3 săptămâni sau 4 săptămâni. Iniţierea administrării de imunoglobulină HyQvia depinde de intervalul de timp dintre administrări pentru care se optează şi este prezentată în Tabelele 2 şi 3.

Tabelul 2. Iniţierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 3 săptămâni

Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC	**Procentul din doza finală**
Săptămâna 1	**25%**
Săptămâna 2	**50%**
Săptămâna 3	Nu se administrează
Săptămâna 4	**100%**

Tabelul 3. Iniţierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 4 săptămâni

Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC	**Procentul din doza finală**
Săptămâna 1	**25%**
Săptămâna 2	**50%**
Săptămâna 3	Nu se administrează
Săptămâna 4	**75%**
Săptămâna 5	Nu se administrează
Săptămâna 6	Nu se administrează
Săptămâna 7	**100%**

După perioada de iniţiere se continuă administrarea de HyQvia la un interval de 3 şi respectiv 4 săptămâni în funcţie de regimul ales.

B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat şi optează pentru administrarea subcutanată a imunoglobulinei, aceasta se va face astfel:

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)

- se administrează o doză de încărcare de 0,1 g/kg/doză 4 - 5 zile consecutiv
- după atingerea stării de echilibru a concentraţiilor de IgG, se administrează doze de întreţinere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4 - 0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor şi a intervalului dintre administrări se face în funcţie de nivelul concentraţiei minime plasmatice şi de frecvenţa infecţiilor.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 şi 3)

C. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare subcutanată şi optează pentru alt tip de imunoglobulină de administrare subcutanată, administrarea acesteia se va face astfel:

a) Trecerea de la o IgSC simplă la o altă IgSC simplă (Gammanorm, CutaQuig)

Se administrează aceeaşi doză săptămânală dar se iniţiază cu o viteză de administrare mai mică, cu creşterea progresivă a acesteia.

b) Trecerea de la o IgSC simplă la imunoglobulină subcutanată facilitată (HyQvia)

Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 şi 3)

În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare şi creşterii în greutate a gravidei.

Mod de administrare

• Calea subcutanată

a) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, Cutaquig)

- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare
- doza poate fi administrată în mai multe locuri concomitent, volumul maxim per site fiind de maxim 25 ml înainte de a 10-a infuzie. După a 10-a infuzie, volumul/site poate fi crescut gradual până la maxim 35 ml/site în funcţie de toleranţa pacientului.
- viteza iniţială de perfuzare este de 10 ml (copil) -15 ml (adult)/oră/site
- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 - 2 ml/oră/site, la interval de trei până la patru săptămâni în funcţie de toleranţa pacientului. Viteza maximă de administrare, dacă este tolerată, este de 100 ml/oră pentru toate site-urile la un loc.
- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu stricteţe.
- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri
- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă şi de grosimea ţesutului adipos, variind de la un diametru de 24 - 27 şi o lungime de 4 - 6 mm pentru sugari, la un diametru de 23 - 25 şi o lungime de 9 - 15 mm în cazul adulţilor.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Iniţial se injectează hialuronidaza direct prin împingere cu ajutorul unei seringi sau cu pompa de perfuzie, pe acelaşi cateter pe care se va administra şi imunoglobulina, la nivelul fiecărui site.

Apoi la un interval de 10 minute de la injectarea hialuronidazei se administrează imunoglobulina prin perfuzie subcutanată cu ajutorul pompei de perfuzare.

Viteza de administrare depinde de volumul de imunoglobulină care trebuie administrată, de numărul de locuri (site-uri) de administrare şi de greutatea pacientului (Tabelele 4, 5, 6 şi 7). Volumul maxim final care se poate administra într-un singur loc (site) este de 300 ml.

Tabelul 4. Un singur loc (site) de administrare şi greutate sub 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	**Viteza în ml/oră/site**	**Viteza în ml/oră/site**
10	**5**	**10**
10	**10**	**20**
10	**20**	**40**
10	**40**	**80**
Restul infuziei	**80**	**160**

Tabelul 5. Un singur loc (site) de administrare şi greutate peste 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	**Viteza în ml/oră/site**	**Viteza în ml/oră/site**
10	**10**	**10**
10	**30**	**30**
10	**60**	**120**
10	**120**	**240**
Restul infuziei	**240**	**300**

Tabelul 6. Două locuri (site-uri) de administrare şi greutate sub 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	**Viteza în ml/oră/site**	**Viteza în ml/oră/site**
10	**10**	**20**
10	**20**	**40**
10	**40**	**80**
10	**80**	**160**
Restul infuziei	**160**	**320**

Tabelul 7. Două locuri (site-uri) de administrare şi greutate peste 40 kg

	Primele 2 infuzii	Următoarele infuzii
Interval în minute	**Viteza în ml/oră/site**	**Viteza în ml/oră/site**
10	**20**	**20**
10	**60**	**60**
10	**120**	**240**
10	**240**	**480**
Restul infuziei	**300**	**600**

• Calea intramusculară

- Se utilizează în cazuri excepţionale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată şi numai pentru imunoglobulinele care se administrează subcutanat simplu (Gammanorm, CutaQuig);
- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatice dorite de Ig
- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat.

Monitorizarea în cursul administrării (IgSC şi FSCIg)

Se vor măsura şi nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvenţa respiratorie şi tensiunea arterială cel puţin:

- înainte de administrare
- la încheierea administrării
- se va observa pacientul cel puţin pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacţie adversă, monitorizarea parametrilor menţionaţi se va face mai frecvent.

Locul de administrare

Pentru IgSC de administrare subcutanată simplă (Gammanorm, CutaQuig), cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este regiunea periombilicală, la distanţă de cel puţin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau braţelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare - utilizarea aceluiaşi loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacţie şi de roşeaţă care pot să apară după administrarea de IgSC.

În cursul sarcinii, se recomandă evitarea administrării la nivelul abdomenului, cel mai frecvent folosit loc de infuzie fiind coapsele.

Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată simplă (Gammanorm, CutaQuig)

Pentru IgSC de administrare subcutanată facilitată (HyQvia), locurile de infuzie sunt reprezentate de părţile laterale superioare şi mediane ale abdomenului şi zona mijlocie anterioară a coapselor (Figura 2)

Figura 2. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată (HyQvia)

Tabelul 8. Atenţionări speciale

Produs		Conţinutul în sodiu
Gammanorm		60 mg/24 ml
CutaQuig		33 mg/48 ml sau 13,8 mg/20 ml
HyQvia	Hialuronidaza	4,03 mg/ml
	Imunoglobulina	0

Tabelul 9. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacţie la locul de injectare (paloare, roşeaţă, prurit, disconfort, tumefacţie)	- Evaluaţi alergia la leucoplast - utilizaţi leucoplast hipoalergenic - Evaluaţi diametrul acului - alegeţi un ac corespunzător volumului de infuzat - Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic - Evaluaţi locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular - Reduceţi viteza de infuzie sau volumul per site - Evitaţi injectarea Ig în stratul intradermic - verificaţi dacă vârful acului este uscat înainte de introducere - Schimbaţi locul de infuzie - Luaţi în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice
Scurgere la locul de injectare	- Evaluaţi acul - asiguraţi-vă că este inserat corect şi bine fixat - Evaluaţi locul de inserţie - dacă este într-o arie supusă mişcărilor, schimbaţi locul - Evaluaţi lungimea acului - dacă este prea scurt, schimbaţi lungimea acului - Evaluaţi volumul de infuzie - reduceţi volumul per site - Evaluaţi viteza de infuzie - reducerea acesteia poate fi utilă
Disconfort extrem datorat acului	- Evaluaţi lungimea acului - asiguraţi-vă că nu este prea lung şi iritant al peretelui abdominal - Asiguraţi-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic - Consideraţi aplicarea locală a gheţii sau a unei creme anestezice
Timp de infuzie prea lung	- Asiguraţi-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei - Stabiliţi volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri - Verificaţi echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcţională, bateria acestea să nu fie descărcată
Refluarea sângelui	- Scoateţi acul şi inseraţi un ac nou într-un alt loc

CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular (pentru imunoglobulinele de administrare subcutanată simplă) în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariţia şocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecţie împotriva hepatitei A.
- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

• Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice şi varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni şi 3 luni.

• După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

• În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacităţii vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienţii cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferenţa cu testele serologice.

• După administrarea de imunoglobulină umană normală, creşterea tranzitorie în sângele pacienţilor a diverşilor anticorpi transferaţi pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentraţiei de haptoglobină şi testului Coombs).

Copii şi adolescenţi

Nu există atenţionări sau precauţii specifice sau suplimentare pentru copii şi adolescenţi.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Siguranţa utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experienţa clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de aşteptat efecte nocive asupra evoluţiei sarcinii, fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte şi pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

Fertilitatea

Experienţa clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilităţii.

REACŢII ADVERSE:

Reacţiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacţii adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienţilor cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conţinând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariţiei de reacţii adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potenţialelor complicaţii:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienţii nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală
- monitorizarea cu atenţie a pacienţilor pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

• pacienţii care nu au mai fost trataţi cu imunoglobulină umană normală, pacienţii cărora li s-a schimbat

medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizaţi în timpul primei administrări şi în prima oră după prima administrare

• toţi ceilalţi pacienţi trebuie monitorizaţi timp de cel puţin 20 minute după administrare.

Reacţiile de hipersensibilitate:

- Reacţiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca aceşti pacienţi să fie trataţi cu precauţie.

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacţie anafilactică, chiar şi la pacienţi care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspicionarea unor reacţii de tip alergic sau anafilactic (erupţii, prurit, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing şi hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de şoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

- În funcţie de severitatea reacţiilor asociate şi practica medicală, administrarea unei premedicaţii poate preveni apariţia acestui tip de reacţii.

Orice suspiciune de reacţii alergice sau anafilactoide induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei şi, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

Tromboembolism.

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale şi venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde şi embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienţii cu factori cunoscuţi de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat şi antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauţie.

- Pacienţii trebuie informaţi cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică şi dureri toracice şi trebuie sfătuiţi să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariţiei acestor simptome.

- Pacienţii trebuie hidrataţi suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariţiei efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 10.

Tabelul 10. Managementul efectelor adverse la domiciliu

Reacţie	Acţiune 1	Acţiune 2
Uşoară (frecvent cutanată) Tumefacţie largă şi roşeaţă la locul de inserţie	Aplică gheaţă la locul afectat	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă aşa ai fost instruit Tumefacţia trebuie să se rezolve în 24 - 48 h
Moderată Cefalee, căldură, greaţă, frison, prurit, durere musculară, anxietate, ameţeli, iritabilitate	**Opreşte infuzia** pentru 30 de minute	Ia Paracetamol sau un antialergic dacă aşa ai fost instruit. Reîncepe administrarea după dispariţia efectelor adverse.
Severă Durere toracică, dificultate în respiraţie, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele uşoare sau moderate menţionate anterior se agravează	**Opreşte infuzia** Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent Întinde-te sau aşază-te confortabil	Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede

PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din unităţile sanitare care derulează PROGRAMUL NAŢIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE, pentru sindroamele de imunodeficienţă primară.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 117, cod (L001C): DCI ACIDUM CLODRONICUM

I. INDICAŢII TERAPEUTICE:

Administrare orală:

• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

• Tratamentul metastazelor osoase osteolitice datorate patologiei maligne

Administrare în perfuzie i.v.:

• Tratamentul hipercalcemiei datorate patologiei maligne,

II. DOZE şi MOD DE ADMINISTRARE:

Pentru administrare orală:

Doza zilnică recomandată este de 1600 mg clodronat disodic/zi în priză unică.

Dacă este necesar doza se poate creşte, ceea ce depăşeşte 1600 mg fiind recomandat a se administra separat (ca o a doua doză).

Deoarece clodronatul disodic este eliminat în principal pe cale renală, trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul de insuficienţă renală	Clearance-ul creatininei ml/min	Doze
Uşoară	50 - 80 ml/min	1600 mg pe zi (nu este recomandată reducerea dozelor)
Moderată	30 - 50 ml/min	1200 mg/zi
Severă	< 30 ml/min	800 mg/zi

Pentru administrare în perfuzie i.v.:

• 300 mg clodronat disodic/zi diluat în 500 ml sol perfuzabilă (NaCl 0.9% sau soluţie perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puţin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).

• la pacienţii cu insuficienţă renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

Gradul insuficienţei renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Micşorarea dozei, cu (%)
Uşoară	50 - 80	25
Moderată	12 - 50	25 - 50
Severă	< 12	50

III. CONTRAINDICAŢII:

• Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonaţi

• Hipocalcemia

• Pacienţi trataţi cu bifosfonaţi la care s-a raportat osteonecroza

IV. PRESCRIPTORI: iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 118, cod (L001G): DCI MITOXANTRONUM

Indicaţiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

• forma secundar progresivă a SM

• în cazul eşecului tratamentului imunomodulator

MITOXANTRONUM (NOVANTRONE) este în prezent singurul imunosupresor demonstrat şi înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (şi de către alte autorităţi naţionale, inclusiv de către ANM din România) ca

modificator al evoluţiei SM

Efectele dovedite ale produsului:

• scade frecvenţa puseelor şi/sau invaliditatea clinică

• ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă şi SM progresiv-recurentă, dar cu riscul reacţiilor adverse importante

- hematologice
- cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicaţia terapeutică şi evaluarea clinică şi biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

Doza:

• 12 mg/m^2 suprafaţă corporală i.v. o dată la 3 luni

• o doză maximă cumulativă de 140 mg/m^2 suprafaţă corporală

• în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

(sub monitorizarea atentă a funcţiei cardiace, HLG şi funcţiei hepatice)

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluţiei SM. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant îşi asumă responsabilitatea indicaţiei şi a supravegherii siguranţei şi eficacităţii tratamentului.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 119, cod (L002C): DCI ACIDUM IBANDRONICUM

*** Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 120, cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM

*** Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicaţii

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreţinere)
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia;

b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinaţie cu chimioterapia.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a iniţiat în linia întâi
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. Cancer mamar

I. Indicaţii:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

II. Criterii de includere:

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opţiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.
- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)
- vârsta > 18 ani

- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere:
- scheme terapeutice conţinând taxani şi/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie:
- 10 mg/kg, la 2 săptămâni
- 15 mg/kg, la 3 săptămâni

V. Monitorizare:
- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă
- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară
- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

C. Cancer bronho-pulmonar

I. Indicaţii
- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.
- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:
- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere:
- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie
- 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg, administrat la fiecare 3 săptămâni

V. Monitorizare:
- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă
- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară
- cu minim o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

D. Cancer renal

I. Indicaţii

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b

II. Criterii de includere

- cancer renal (confirmat histopatologic) local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil sau în stadiu metastatic (stabilit imagistic), cu criterii de prognostic bun sau intermediar, ca tratament de linia I în asociere cu interferon alfa-2b
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere:

- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 10 mg/kg, o dată la 2 săptămâni

NOTĂ: Administrarea se poate continua până la progresia bolii chiar dacă administrarea de interferon a fost întreruptă.

V. Monitorizare:

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

E. Neoplasm ovarian epitelial

I. Indicaţii

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

II. Criterii de includere

a. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi paclitaxel ca tratament de **primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC şi IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin şi gemcitabină sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, la **prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial**, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibile la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alţi inhibitori ai factorului de creştere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

c. **Bevacizumab**, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală în **neoplasmul ovarian epitelial**, neoplasmul trompelor uterine sau neoplasmul peritoneal primar, recurent, rezistent la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice şi care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alţi inhibitori ai FCEV sau cu terapie ţintă asupra receptorului FCEV.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere, indiferent de indicaţie, prin codul 130 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

a. Pacienţi cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
b. Status de performanţă ECOG 0 - 2
c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definiţiilor expuse mai sus
d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline
b. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab
d. Sarcină/alăptare
e. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
h. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
j. Alte afecţiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii/pentru o perioadă de maximum 15 luni/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.

b. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat

în asociere cu carboplatină şi gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin şi paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea de Bevacizumab, ca monoterapie, până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.

c. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni).

În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1 - 5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare:

a. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creşterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei

c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- progresia bolii sau încheierea duratei de tratament prevăzută de protocol pentru indicaţia de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală

F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

I. Indicaţii

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

II. Criterii de includere

a. **Bevacizumab** administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu **carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat**.

b. Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

c. Status de performanţă ECOG 0 - 2

d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat

e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic şi a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior iniţierii tratamentului cu Bevacizumab

c. Sarcină/alăptare

d. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă

e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Fistule, perforaţii, ulcere nevindecate preexistente (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicaţie relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Alte afecţiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel şi cisplatină:

b. Doza recomandată de bevacizumab este de **15 mg/kgc**, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

c. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare

a. monitorizarea clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale şi a proteinuriei

c. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- perforaţie gastro-intestinală
- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară

- intervenţie chirurgicală majoră

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 122, cod (L005C): DCI ACIDUM PAMIDRONICUM

*** Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 123, cod (L006C): DCI ACIDUM ZOLEDRONICUM

*** Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM

A. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE SOLIDE

I. Indicaţii

• Tratamentul pacienţilor adulţi cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.

• Tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu risc mare de recidivă în urma rezecţiei GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.

• Tratamentul pacienţilor adulţi cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice

• Tratament de rechallenge la pacienţii cu GIST-uri maligne inoperabile şi/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretrataţi cu imatinib şi sunitinib

II. Criterii de includere

• Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive

- Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)
- Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică) pretratată cu imatinib şi sunitinib
- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:

o dimensiune peste 2 cm şi index mitotic crescut > 5/50HPF
o dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
o localizare extra-gastrică, cu excepţia tumorilor < 2 cm şi cu index mitotic < 5/50 HP
o marginile chirurgicale microscopic pozitive
o ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenţiei

• Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante şi/sau metastatice
• Vârsta > 18 ani
• Indice de performanţă ECOG 0-2
• Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:

• sarcină/alăptare
• hipersensibilitate cunoscută la medicament
• GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

• **GIST**: 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.
• **DFSP**: 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

• Reacţii adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
• Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
• Necomplianţa pacientului
• Decizia pacientului
• Decizia medicului prescriptor
• Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3 - 6 luni

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

B. PRESCRIEREA ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIILE HEMATOLOGICE

Indicaţii:

1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

Criterii de includere:

A. La pacienţii adulţi:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα

B. La pacienţii copii şi adolescenţi:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eşecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

Modalităţi de prescriere:

- Pentru pacienţii nou diagnosticaţi tratamentul se iniţiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicaţie,** medicul prezentând pacientului cea mai bună opţiune atât din punct de vedere medical, cât şi financiar;
- În cazul iniţierii tratamentului cu medicamente generice la pacienţii nou diagnosticaţi se recomandă continuarea terapiei cu acelaşi tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul iniţial;

Tratament:

A. Doze:

1. Pacienţi adulţi:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată şi criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creşterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creştere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absenţa reacţiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

*) modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. copii şi adolescenţi:

- LMC faza cronică şi faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp şi poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăşi doza totală de 600 mg);

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

• **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
- în cazul apariţiei neutropeniei şi trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
• **Toxicitate nehematologică:**
- reacţie adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse.
- Toxicitate hepatică:
o când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei sunt > 3 x limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt > 5 x LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentraţiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori < 1,5 x LSSVN şi concentraţiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori < 2,5 x LSSVN.
o tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă
Monitorizarea tratamentului:
- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.
- în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică (uşoară, moderată sau severă) sau cu insuficienţă renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcţie de toleranţă; monitorizare hepatică şi renală
- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecţia cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienţilor cu afecţiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinarea genei factorului de creştere derivate din trombocit (FCDP-R) şi al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) şi/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinare FIP1L1-FCDP-Rα
Întreruperea tratamentului:
- reacţii adverse inacceptabile
- intoleranţa la tratament
- eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.
Prescriptori: iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
- Mielomul Multiplu (MM)
II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
- indicat ca monoterapie sau în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN, la pacienţii adulţi cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puţin un tratament şi cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicaţie pentru un astfel de transplant.
- indicat în combinaţie cu melfalan şi prednison sau în alte combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN la pacienţii adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.
- indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN pentru iniţierea tratamentului pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netrataţi anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.
III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
- Tratamentul trebuie iniţiat şi administrat sub supravegherea unui medic calificat şi cu experienţă în utilizarea agenţilor chimioterapeutici
MIELOM MULTIPLU PROGRESIV (pacienţi trataţi cu cel puţin o terapie anterioară):
- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.
MIELOM MULTIPLU (pacienţi netrataţi anterior)
- pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice:
• Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafaţă corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinaţii terapeutice.
• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
• Numărul total al administrărilor să nu depăşească 40.
- pacienţi eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice (terapie de inducţie)
• Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 şi 11, ca parte a unui ciclu de tratament,
• Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
• Pot fi administrate până la 4 - 6 cicluri din acest tratament asociat.
IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internaţional Myeloma Working Group).
Parametrii urmăriţi sunt (adaptat fiecărei situaţii în parte):
- nivelul seric al Proteinei M serice sau urinare (electroforeză cu imunofixare),
- serum free light chains (FLC) pentru MM non-secretor,
- leziunile osoase prin imagistică,
- determinări cantitative imuno-globuline serice (IgA, IgG, IgM),
- plasmocitoza prin aspirat sau biopsie osteomedulară
- cuantificarea plasmocitelor medulare prin imunofenotipare şi/sau imunohistochimie.

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochmie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:
- Hipersensibilităţii la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienţi şi
- în cazul insuficientei hepatice severe.

VI. REACŢII ADVERSE
- Infecţii şi infestări:
• foarte frecvente: herpes zoster,
• frecvente: pneumonie, bronşită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice şi limfatice:
• foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
• frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
• foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
• frecvente: ameţeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări gastro-intestinale:
• foarte frecvente: vărsături, diaree, greaţă, constipaţie,
• frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulenţă, distensie abdominală, sughiţ, ulceraţii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:
• foarte frecvente: erupţii cutanate,
• frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupţii cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudoraţie, piele uscată, eczemă.

VII. CO-MORBIDITĂŢI
- Pacienţii cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbidităţile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariţia oricărui efect toxic nonhematologic de Gradul 3 sau hematologic de Gradul 4, excluzând neuropatia. Imediat după remiterea simptomelor de toxicitate, tratamentul cu BORTEZOMIBUM poate fi reiniţiat.

VIII. PRESCRIPTORI:
- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original şi biosimilar)

I. Indicaţii:
1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

II. Criterii de includere:
1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like.**
b. tratament de linia a 2-a şi linii subsecvente, în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV:
a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie
b. chimiorezistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
c. care a recidivat ≥ 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
a. netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie
b. pacienţi adulţi care au primit anterior cel puţin un tratament - în asociere cu venetoclax
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL etc.)
a. tratament de linia 1, a 2-a şi linii subsecvente, în combinaţii terapeutice, conform ghidurilor ESMO şi NCCN
5. Terapie de menţinere (administrat la 2 - 3 luni, timp de 2 ani):
a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducţie
b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducţie

Criterii de excludere:
1. Infecţii severe, active
2. Hepatita cronică VHB+ active
3. Hipersensibilitate la substanţa activă, la proteinele de şoarece sau la excipienţii din compoziţia produsului.
4. Pacienţi sever imunocompromişi.

Metode de diagnostic:
- hemoleucograma + formula leucocitară
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sânge sau măduvă prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia -** de cele mai multe ori ganglionară - urmată de **examenul histopatologic şi imunohistochimic** permite încadrarea limfoproliferării în categoria malignităţilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) şi forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel şi diagnosticul diferenţial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum şi alte cauze de adenopatii.

*) De reţinut, diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie în flux sunt obligatorii.

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcţia renală, funcţia hepatică
- **examenele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- testele citogenetice şi de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului cu rituximab (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatita activă trebuiesc excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluate şi să primească acordul specialistului hepatolog.

III. Tratament:
A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:
a. 375 mg/m^2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
b. 375 mg/m^2 - administrare intravenoasă în ziua 1 a primului ciclu, urmată în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata în doza fixa de 1400 mg în ziua 1 a fiecărui ciclu - total 8 cicluri
B. LMNH: monoterapie - 375 mg/m^2/săptămâna - administrare intravenoasă X 4 săptămâni
C. LLC:
a. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de
- 500 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)
sau
b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata în doza fixa 1600 mg în ziua 1 a

următoarelor 5 cicluri)

c. în asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) şi a primit doza zilnica recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmată în ziua 1 a ciclurilor 2 - 6 de o doza de 500 mg/m^2 administrare intravenoasă rituximabul se opreşte după ciclul 6.

Venetoclax trebuie administrat în doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni începând din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

D. Tratament de menţinere:

a. 375 mg/m^2 administrare intravenoasă la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicaţii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicaţii)

b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicaţii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicaţii)

Monitorizarea tratamentului:

- Monitorizare hematologică
- Pacienţii trebuiesc monitorizaţi la intervale regulate din punct de vedere neurologic (apariţia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalării leucoencefalopatiei multifocale progresive; dacă se depistează astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afecţiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atentă cardiologică la pacienţii cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică
- Monitorizare hepatică - risc de reactivare a hepatitei VHB+

IV. Întreruperea tratamentului:

a. progresia bolii sub tratament şi pierderea beneficiului clinic

b. toxicitate inacceptabila

c. reactivare hepatita B

d. apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresive

e. infecţii severe, active.

V. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 127, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM

I. Indicaţia terapeutică: Trombocitemia esenţială

II. Criterii de includere în tratament

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esenţială.

Decizie individualizată în funcţie de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică şi anamneză, viteză de creştere a numărului de trombocite după diagnostic, afecţiuni concomitente şi factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboză şi embolism:

a. Vârsta peste 60 de ani

b. Antecedente trombohemoragice

c. Numărul plachetelor (peste 1000 X 10^9/L)

d. Factorii adiţionali de risc: trombofilia moştenită (deficienţe de proteine C şi S, mutaţia Leiden a FV, deficienţă antitrombină etc.). Nivelurile foarte crescute ale FII şi FVIII, ca şi nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alţi factori de risc recunoscuţi includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecţii sistemice, afecţiuni maligne adiţionale, intervenţii chirurgicale majore.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienţii medicamentului
- insuficienţă hepatică moderată sau severă
- insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- afecţiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistenţă terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână şi doza trebuie crescută săptămânal cu 0,5 mg/zi până când este atins efectul terapeutic dorit. În mod normal, un răspuns terapeutic este vizibil în 2 săptămâni în cazul administrării de doze cuprinse între 1 până la 3 mg/zi. Doza totală zilnică trebuie împărţită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei tromboreductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub 400 x 10^9/L) la pacienţii cu risc crescut cu indicaţie pentru agenţi tromboreductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adiţional. La pacienţii cu risc scăzut fără factori adiţionali trombofilici (indicaţia pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub 600 x 10/L pare satisfăcător.

Tratamentul de menţinere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menţine toată viaţa.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.
- Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub 600.000/mmc sau scădere de 50%).
- După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.
- Precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QT.
- Monitorizare hepato-renală.
- Se recomandă precauţie în utilizarea la copii şi adolescenţi.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranţa/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacţii adverse
- Eşec terapeutic

VIII. Prescriptori: medici hematologi şi oncologi, după caz

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:

o 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:

o 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:

o 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:

o 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 - International 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:

o 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).

o În cazul existenţei de disfuncţii renale, hepatice sau medulare uşoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcţiilor acestor organe.

o 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 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.

o 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

o Non-responder NA

o Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NA

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti oncologie medicală

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM</u>

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Tratamentul de primă linie la pacienţii cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conţine fludarabină.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptarea
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)
- Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl)
- Intervenţii chirurgicale majore cu mai puţin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- Infecţii, în special cele care implică leucopenie

- Vaccinare împotriva febrei galbene

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu bendamustin trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Administrare în monoterapie - 100 mg/m^2 suprafaţă corporală în zilele 1 şi 2, la intervale de 4 săptămâni

Mod de administrare

- perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 minute
- reconstituirea şi diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

Ajustarea dozelor

• **Toxicitate hematologică**

- Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor şi/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/µl sau, respectiv, la < 75000/µl; tratamentul poate fi continuat după ce valorile leucocitelor au crescut la > 4000/µl, iar numărul de trombocite a ajuns la valori > 100000/µl.
- Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite şi trombocite este atinsă după 14 - 20 zile, cu regenerare după 3 - 5 săptămâni.
- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.

• **Toxicitate non-hematologică**

- Reducerea dozei trebuie făcută în funcţie de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) din ciclul precedent.
- În caz de toxicitate gradul 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%.
- În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului.
- **insuficienţa hepatică**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
- **insuficienţă renală**: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut
- Pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 şi 2 a ciclului respectiv de tratament.

V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

• **Mielosupresie.**

- În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei şi neutrofilelor, cel puţin săptămânal.
- Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/µl şi/sau trombocite > 100000/µl.

• **Infecţii.**

- Pacienţii cu neutropenie şi/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuşi la infecţii, unele grave şi chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VVZ) şi citomegalovirusul (CMV)]
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a tratamentului pentru semne şi simptome respiratorii şi sfătuiţi să raporteze cu promptitudine apariţia semnelor de infecţie (febră sau simptome respiratorii, etc.).

• **Reactivarea hepatitei B.**

- Reactivarea hepatitei B la pacienţii purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficienţă hepatică acută sau au avut un efect letal.
- Pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia cu VHB înainte de iniţierea tratamentului;
- Pacienţii cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) şi pacienţii care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecţiei cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultaţi de specialişti în boli hepatice şi în tratamentul hepatitei B.
- Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB, pe toată durata tratamentului şi timp de mai multe luni după terminarea acestuia.

• **Reacţii cutanate.**

- Pot apărea erupţii cutanate tranzitorii, reacţii toxice cutanate şi exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.
- Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.
- Reacţiile cutanate pot fi progresive şi pot creşte ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.
- Dacă reacţiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.
- În cazul reacţiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

• **Pacienţi cu tulburări cardiace.**

- În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentraţia potasiului seric; când valoarea K+ < 3,5 mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu şi trebuie efectuată ECG.

• **Sindromul de liză tumorală (SLT).**

- Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină şi, fără intervenţie terapeutică, poate duce la insuficienţă renală acută şi deces.
- Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentraţiilor de potasiu şi acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol şi rasburicaza).
- Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină şi alopurinol.

• **Anafilaxie.**

- În general, simptomele sunt uşoare (febră, frisoane, prurit şi erupţii cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacţii anafilactice şi anafilactoide severe.
- Pacienţii trebuie întrebaţi despre simptome sugestive ale reacţiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.
- La pacienţii care au prezentat anterior reacţii adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacţiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi.
- Pacienţii care au prezentat reacţii de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retrataţi.

• **Contracepţie.**

- Clorhidratul de bendamustină este teratogen şi mutagen.
- Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.
- Pacienţii de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul şi până la 6 luni după tratament. Aceştia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potenţialului de apariţie a infertilităţii ireversibile.

• **Interacţiuni medicamentoase**

- Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potenţa efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei şi/sau al medicamentelor administrate concomitent.
- Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanţă al pacientului sau care diminuează funcţia medulară.
- Asocierea bendamustinei cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
- Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, şi creşte riscul de infecţie, care poate duce la deces. Acest risc este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.
- Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) existând un potenţial de interacţiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacină, aciclovir şi cimetidină.

• **Sarcina.**

- Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar; în această situaţie sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut şi trebuie monitorizate cu atenţie.

- Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.

• **Fertilitatea.**

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace atât înainte, cât şi în timpul tratamentului cu bendamustină.
- Bărbaţii care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiţi să nu conceapă un copil în timpul tratamentului şi timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilităţii apariţiei infertilităţii ireversibile, înainte de iniţierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.

• **Alăptarea.**

- Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

VI. REACŢII ADVERSE

Cele mai frecvente reacţii adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:
- reacţii adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),
- reacţii de toxicitate dermatologică (reacţii alergice),
- simptome constituţionale (febră),
- simptome gastro-intestinale (greaţă, vărsături).

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Înaintea începerii tratamentului:
- examen clinic
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice
- ECG

Pe parcursul tratamentului:
• examen clinic:
• semne şi simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:
- febră
- sindrom hemoragic
- semne şi simptome respiratorii
- erupţii cutanate,
- greţuri, vărsături
- icter, etc
• hemoleucograma cu formula leucocitară
• probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
• antigene hepatice - periodic la indicaţia medicului
• probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
• potasiu seric
• ex. imagistice - la indicaţia medicului
• ECG - la indicaţia medicului

VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficienţa tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):
- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei - şi
- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul se iniţiază de către medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală (după caz).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 130, cod (L01BB06): DCI CLOFARABINUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:
- leucemia limfoblastică acută (LLA)

II. INDICAŢIE
- Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA)
- la copii şi adolescenţii cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului iniţial
- care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament,
- după primirea a cel puţin două regimuri anterioare şi
- pentru care nu există o altă opţiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

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

Copii şi adolescenţi:
- Doza recomandată este de 52 mg/mp de suprafaţă corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore zilnic, 5 zile consecutive.
- Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea în parametri normali a hematopoiezei (adică, NAN ≥ 75 x 10^9/l) şi revenirea la normal a funcţiei organelor.
- Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienţii care prezintă toxicitate semnificativă

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape la pacienţii care urmează tratament cu clofarabină:
- Hemoleucograma completă şi numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienţii care dezvoltă episoade de citopenie.
- Funcţia renală şi hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ şi după tratament.
• Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creştere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.
- Statusul funcţiei respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor şi greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum şi imediat după încheierea ei.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE:
- la pacienţii la care nu apare o ameliorare hematologică şi/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile şi riscurile potenţiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:
- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.
- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul şi după tratamentul cu clofarabină
- La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (sau un efect toxic invalidant sau care pune viaţa în pericol)

V. PRESCRIPTORI: medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 131, cod (L01BB07): DCI NELARABINUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:
- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC
- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) şi
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T),
- care nu au răspuns sau au suferit o recădere
- în urma tratamentului cu cel puţin două linii de chimioterapie.

III. TRATAMENT (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament) - Doze
- Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă şi trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor citotoxice.
- Doza recomandată de nelarabină pentru adulţi este de 1500 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 şi 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Doza recomandată de nelarabină pentru copii şi adolescenţi (cu vârsta mai mică de 21 de ani) este de 650 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienţii cu vârsta sub 4 ani.

Mod de administrare:
- Nelarabina nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă şi administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienţii adulţi şi cu durata de o oră la copii şi adolescenţi.

Ajustarea dozelor:
- Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).
- Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicităţi, inclusiv toxicitatea hematologică.
- Numărul de pacienţi cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit faţă de pacienţii mai tineri.
- Nelarabina nu a fost studiată la pacienţi cu insuficienţă renală sau cu insuficienţă hepatică.

Perioada de tratament
- Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)
- Se recomandă ca pacienţii care primesc tratament cu nelarabină să fie observaţi atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.
- Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.
- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienţii cu insuficienţă renală trebuie atent monitorizaţi pentru apariţia reacţiilor toxice.
- Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienţilor cu risc de sindrom de liză tumorală.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Eficienţa terapiei se evaluează până la:
- apariţia unui răspuns complet (numărul de blaşti la nivel medular ≤ 5%, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau
- până la apariţia unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt:
- la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Naţional de Cancer (CTUEA INC).
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM

A. Forma farmaceutică cu administrare subcutană

I. Indicaţie:
- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare

II. Criterii de includere:
1. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaşti şi linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaşti medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaşti medulari, fără boală mieloproliferativă şi neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienţilor adulţi, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 şi mare, conform sistemului internaţional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:
- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

1. Dozare şi mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obţine răspunsuri terapeutice hematologice, prelungeşte timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) şi creşte calitatea vieţii.

Doza iniţială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toţi pacienţii, indiferent de valorile iniţiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m²** de suprafaţă corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză** de **21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienţilor trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicaţie împotriva greţurilor şi a vărsăturilor.

2. Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienţilor să li se administreze cel puţin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eşecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

3. Monitorizarea tratamentului:

a. Înaintea iniţierii tratamentului şi înaintea fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:
- **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului şi ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului şi toxicităţii, dar cel puţin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
- **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament şi pe durata tratamentului este necesară la pacienţii cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.
- **funcţia hepatică**
- **funcţia renală**
- **semnele şi simptomele de hemoragie** (gastrointestinală şi intracraniană) trebuie monitorizate la pacienţi, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

b. Investigaţii pe parcursul tratamentului
- **hematologie - sânge periferic**
- hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicaţie)
- tablou sanguin - la sfârşitul perioadei de aplazie (L > 1000), sau la indicaţie

- **hematologie - măduvă osoasă**
- aspirat medular - la sfârşitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaşti) pentru evaluarea răspunsului
- **biochimie**
- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicaţie
- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **hemostază** - la indicaţie
- **imagistică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicaţie
- **bacteriologie**
- hemoculturi - ascensiune febrilă > 37,8º C (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de 38,3º C), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicaţie
- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârşitul tratamentului de inducţie
- **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice şi medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - în caz că există un marker iniţial cuantificabil - de exemplu BCR- ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârşitul tratamentului
- **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- **biologie moleculară** - dacă există un marker iniţial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare şi pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

4. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaşti sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absenţa imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/şi moleculare, unde este cazul).

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienţii trataţi cu azacitidina. La pacienţii care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt şi trebuie iniţiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienţii cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacţii grave de hipersensibilitate. În cazul **reacţiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat şi se va iniţia un tratament simptomatic adecvat.

VI. Prescriptori

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).

B. Forma farmaceutica cu administrare orala

I. Indicaţia terapeutică

Indicat ca tratament de întreţinere la pacienţii adulţi cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obţinut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducţie cu sau fără tratament de consolidare, şi care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenţionează să îl efectueze.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţii adulţi cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obţinut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducţie cu sau fără tratament de consolidare, şi care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenţionează să îl efectueze.

III. Criterii de excludere. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
Sarcina
Alăptarea

IV. Tratament

Tratamentul cu Azacitidina trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

1. Doze

Doza recomandată este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o perioada de 14 zile de tratament urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile trebuie luată în considerare **în cazul recidivei LMA** unde procentul de blaşti atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă.

Modificarea dozelor se recomandă **în caz de reacţii adverse:**

• Pentru **Neutropenie de gradul 4, Neutropenie febrila de gradul 3, Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie,**
- La prima apariţie se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament la aceeaşi doza.
- La apariţia în cadrul a 2 cicluri consecutive se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
- Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
- Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei şi a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

• Pentru **reacţiile adverse Gradul 3 şi peste cu greaţă, vărsături sau diaree, sau alte evenimente nonhematologice de Gradul 3 sau mai mare**:
- La prima apariţie se recomanda întreruperea tratamentului pana ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament la aceeaşi doza.
- În cazul reapariţiei toxicităţii se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
- Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
- Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei şi a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

Doze omise sau întârziate

Dacă se omite o doză de Azacitidina sau aceasta nu este luată la ora obişnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeaşi zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obişnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeaşi zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeaşi zi.

Se revine apoi la ora obişnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

2. Mod de administrare

Azacitidina comprimate se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, înghiţite întregi, aproximativ

aceeaşi oră în fiecare zi.

În timpul primelor 2 cicluri de tratament pacienţilor trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greaţa sau vărsăturile.

Tratamentul trebuie continuat până când procentul de blaşti atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

3. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Azacitidina pentru administrare orala **nu trebuie utilizata în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă** din cauza diferenţelor de expunere, dozare şi a schemei de tratament.

Azacitidina poate fi administrata **pacienţilor cu insuficienţă renală** uşoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei iniţiale.

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienţii cu **vârsta peste 65 ani** sau la **pacienţii cu insuficienţă hepatică** uşoară (bilirubină totală (BT) ≤ limita superioară a valorilor normale (LSVN) şi aspartat aminotransferază (AST) > LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN şi orice valoare a AST). Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (BT > 1,5 până la 3 x LVSN) şi severă (BT > 3 × LSVN) trebuie monitorizaţi mai frecvent pentru observarea reacţiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei.

Se recomandă precauţie şi monitorizare în cazul administrării concomitente cu **alte medicamente antineoplazice**, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice.

Comprimatele conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 6 luni după tratament. Bărbaţii trebuie sfătuiţi să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului şi că trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 3 luni după tratament.

În studiile clinice, cele mai frecvente **reacţii adverse** au fost în ordinea frecventei: greaţa, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipaţia, trombocitopenia, durerile abdominale, infecţiile tractului respirator, artralgiea, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităţilor şi pneumonia.

Reacţiile adverse grave cele mai frecvente au fost neutropenia febrilă (6,8%) şi pneumonia (5,1%).

Reacţiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului au fost greaţa (2,1%), diareea (1,7%) şi vărsăturile (1,3%).

Reacţiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greaţă (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)1, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) şi dureri abdominale (2,1%)4.

Reacţiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) şi greaţă (1,7%).

4. Monitorizarea tratamentului

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea iniţierii tratamentului.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei şi ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

Tratamentul cu Azacitinina forma orala trebuie întrerupt dacă procentul de blaşti depăşeşte 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicităţii hematologice, gastro-intestinale.

VI. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază de către medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medicii din specialitatea hematologie şi oncologie (după caz).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 133, cod (L01BC08): DCI DECITABINUM

I. INDICAŢII: **leucemie acută mieloidă**

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienţi adulţi, nou diagnosticaţi cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) - care nu sunt candidaţi pentru chimioterapia standard de inducţie.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienţi.
- insuficienţă cardiacă congestivă severă
- boală cardiacă instabilă clinic

IV. TRATAMENT- Doze şi mod de administrare:

- Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.
- Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/mp suprafaţă corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive (de exemplu, un total de 5 doze per ciclu de tratament).
- Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 20 mg/mp, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depăşească 100 mg/mp.
- În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
- Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcţie de răspunsul clinic al pacientului şi de toxicitatea observată.
- Se recomandă ca pacienţii să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri.
- Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă, de exemplu, în absenţa progresiei evidente.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia şi reacţiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia şi neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum şi reluarea acestuia după stabilizarea reacţiilor adverse
- Monitorizarea funcţiei hepatice şi renale

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

- Răspunsul la terapia de inducţie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme şi medulograme repetate.
- În timpul aplaziei post chimioterapie de inducţie, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistenţa celulelor blastice.
- Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizaţi sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaşti < 5%, din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile), nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creştere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament şi trebuie avute în vedere opţiuni terapeutice alternative la decitabina

V. PRESCRIPTORI: medici din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)

I. INDICAŢIE:

A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt consideraţi candidaţi pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină şi irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) şi anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică tratate anterior

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puţin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/metastatică

Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cat şi tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

II. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Pentru indicaţia prevăzută la pct. A

• Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)

• Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicaţie pentru unele dintre acestea:

- chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
- terapie ţintită molecular: inhibitori EGFR şi terapie antiangiogenică.

• Vârsta > 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

_____

*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicaţia de adjuvanţă, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puţin de 12 luni de finalizarea acestuia.

2. Pentru indicaţia prevăzută la pct. B

• Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)

• Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente(*) incluzând chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, săruri de platină, taxani sau irinotecan şi terapia ţintită asupra (HER2) dacă pacientul este HER2 pozitiv şi/sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile şi pacienţii eligibili (dacă nu există contraindicaţii pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

• Vârsta > 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1

• Progresie după cel puţin 2 linii de tratament standard anterioare sau pacienţii care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare

• Pacienţi care au înregistrat progresie într-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

_____

(*) Pot fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicaţia de adjuvantă, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puţin de 6 luni de finalizarea acestuia.

II. CRITERII DE EXCLUDERE:

• Insuficienţa renală severă

• Insuficienţa hepatică moderată sau severă

• Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

III. TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulţi, atât pentru indicaţia prevăzută la pct A cât şi pentru indicaţia prevăzută la pct. B este de 35 mg/m2/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 şi în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Doza se calculează în funcţie de suprafaţa corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depăşească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)

Doza de iniţiere	SC (m^2)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrate de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m^2	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Mod de administrare

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineaţă şi de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranţei şi tolerabilităţii individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m^2 de două ori pe zi. După scădere, creşterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariţiei toxicităţii hematologice şi/sau nonhematologice, pacienţii trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare şi scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 şi 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere şi reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare[a])
Neutrofile	< 0,5 × 10^9/l	≥ 1,5 × 10^9/l
Trombocite	< 50 × 10^9/l	≥ 75 × 10^9/l

[a]) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toţi pacienţii, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariţie a reacţiilor adverse hematologice şi non-hematologice

Reacţie adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
• Neutropenie febrilă • CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4 (< 0,5 x 10^9/l) sau trombocitopenie (< 25 x 10^9/l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament	• Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referinţă. • La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m^2/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4). • Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m^2/doză, administrată de două ori pe zi.
• CTCAE*) Reacţii adverse non-hematologice de	• Nu creşteţi doza după ce aceasta a fost redusă.

Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepţia greţurilor şi/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	

*) Criterii utilizate pentru terminologia reacţiilor adverse.

Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)

Doza de iniţiere	SC (m^2)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrate de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m^2 la 30 mg/m^2					
30 mg/m^2	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m^2 la 25 mg/m^2					
25 mg/m^2	< 1,10	25[a])	2[a])	1[a])	50[a])
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m^2 la 20 mg/m^2					
20 mg/m^2	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25[a])	2[a])	1[a])	50[a])
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

[a]) Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienţii trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineaţa şi 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Insuficienţă renală uşoară (CrCl între 60 şi 89 ml/min) sau insuficienţă renală moderată (CrCl între 30 şi 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

Pacienţii cu insuficienţă renală moderată (CrCl = 30 - 59 ml/min) au avut o incidenţă mai mare (definită ca o diferenţă de cel puţin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave şi a întârzierii administrării şi reducerii dozelor, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficienţă renală uşoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienţii cu insuficienţă renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină şi tipiracil, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală sau cu pacienţii cu insuficienţă renală uşoară. Pacienţii cu insuficienţă renală moderată trebuie monitorizaţi frecvent din punct de vedere al toxicităţii hematologice Insuficienţă renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru aceşti pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Insuficienţă hepatică uşoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.

Insuficienţă hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată sau severă (Grupele C şi D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidenţă mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienţii cu insuficienţă hepatică iniţială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Proteinurie. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandeletelor reactive, înaintea şi în timpul tratamentului

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creştere a incidenţei toxicităţii gastro-intestinale, incluzând greaţă, vărsături şi diaree.

Pacienţii care prezintă greaţă, vărsături, diaree şi alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizaţi atent şi, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum şi alte măsuri cum este tratamentul de substituţie hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea şi/sau reducerea).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea şi siguranţa la pacienţi cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului şi până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timp ce utilizează DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)şi până la 6 luni după tratament. Bărbaţii care au partenere aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 6 luni tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliţii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilităţii la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilităţii feminine sau masculine.

Intoleranţa la lactoză. DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) conţine lactoză. Pacienţii cu probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficienţă de Lapp-lactază sau malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Statusul hematologic complet trebuie obţinut anterior iniţierii terapiei, precum şi un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicităţii.

Tratamentul nu trebuie început dacă:

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este < 1.5 ×10^9/l,
- valoarea trombocitelor este < 75×10^9/,

- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecţii grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent şi, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice şi G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

V. PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 135, cod (L01CD04): DCI CABAZITAXELUM

I. Indicaţie

CABAZITAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, trataţi anterior după o schemă de tratament conţinând docetaxel.

II. Criterii de includere

1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)
3. Rezistenţă la "castrare" sau hormonorezistenţă
4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel
5. ECOG 0-2
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă - în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alţi taxani sau la polisorbat 80 sau la oricare dintre excipienţi.
2. Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm^3.
3. Insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN).
4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

IV. Mod administrare

Utilizarea CABAZITAXELUM trebuie efectuată numai în unităţi specializate în administrarea medicamentelor citotoxice şi numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilităţi şi echipamente pentru tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială şi bronhospasmul.

Premedicaţie

Premedicaţia recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puţin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului CABAZITAXELUM, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul şi severitatea reacţiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),
- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) şi
- antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent)

Profilaxia cu antiemetice este recomandată şi se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar.

Pe tot parcursul tratamentului, trebuie asigurată hidratarea adecvată a pacientului pentru a preveni complicaţiile, cum este insuficienţa renală.

Doze

Doza **recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m^2** administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului.

Ajustarea dozelor - conform informaţiilor din RCP.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic.

Riscul de neutropenie:

Neutropenia este cea mai frecventă reacţie adversă la cabazitaxel. Hemoleucograma trebuie efectuată atât înaintea unui nou ciclu de cabazitaxel, cât şi la 6 - 8 zile după administrarea acestuia.

Pacienţilor trataţi cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociaţiei Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) şi/sau ghidurilor instituţionale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicaţiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecţie neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienţii cu factori de risc crescut (vârsta > 65 ani, status de performanţă slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutriţional deficitar sau alte comorbidităţi grave) care îi predispun la un risc crescut de complicaţii ale neutropeniei prelungite.

V. Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudenţă şi sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranţei, trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m^2.

La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 şi ≤ 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m^2.

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (valorile bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN).

Pacienţi cu insuficienţă renală

Cabazitaxelul este excretat în proporţie foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală, care nu necesită şedinţe de hemodializă. Pacienţii care prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei ClCR < 15 ml/min şi 1,73 m^2) trebuie trataţi cu precauţie şi monitorizaţi cu atenţie pe parcursul tratamentului.

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienţi vârstnici.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienţii necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25%.

Copii şi adolescenţi

Cabazitaxel nu prezintă indicaţie relevantă la copii şi adolescenţi. Siguranţa şi eficacitatea cabazitaxel la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite

VI. Monitorizare

- Imagistic: va fi evaluat răspunsul la tratament, prin tehnici de diagnostic imagistic de înaltă performanţă (CT, RMN, scintigrafie osoasă sau PET-CT) la intervale regulate, cuprinse între 2 şi 6 luni, în funcţie de decizia medicului curant
- Biologic: valori hematologice şi biochimice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă - în opinia medicului curant. Va fi efectuat un set minim de analize înainte de fiecare administrare a cabazitaxel-ului (hemograma, creatinina, GOT, GPT, glicemie).
- PSA va fi monitorizat periodic, la intervale cuprinse între 1 şi 3 luni, în funcţie de decizia medicului curant

VII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 136, cod (L01CX01): DCI TRABECTEDINUM

I. Indicaţii:

a) Tratamentul pacienţilor adulţi cu sarcoame de ţesuturi moi în stadii avansate, după eşecul terapeutic al antraciclinelor şi ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;

b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), în tratamentul pacientelor cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

II. Criterii de includere:

a) Liposarcoame şi leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eşecul tratamentului cu antracicline şi

ifosfamida SAU carcinom ovarian recidivat, sensibil la platină

b) Vârstă > 18 ani

c) Valori ale constantelor biologice în parametrii corespunzători (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere:

a) Alte tipuri de sarcoame de părţi moi (cu excepţia celor precizate mai sus)

b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antracicline

c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienţi.

d) Infecţii concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

e) Alăptare

f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

IV. Posologie

a) Sarcoame de ţesuturi moi: 1,5 mg/m^2 suprafaţă corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni

b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m^2 suprafaţă corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m^2), la 3 săptămâni.

Doza iniţială DLP se va face cu o viteză care să nu depăşească 1 mg/min. Administrarea chimioterapiei va fi precedată de administrarea de corticoterapie (de ex: 20 mg dexametazonă cu 30 min. înainte de perfuzia cu DLP sau trabectedin).

V. Monitorizare

- parametrii hematologici, bilirubină, fosfatază alcalină, aminotransferaze şi CPK pe parcursul tratamentului.
- se va monitoriza imagistic evoluţia bolii (la 3 - 6 luni).

VI. Criterii de reducere a dozei/întrerupere definitivă a tratamentului:

a) Neutropenie febrilă mai mult de 5 zile

b) Trombocitopenie sub 25.000/mm^3

c) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL peste 2,5 x LSVN

d) Creşterea AST sau ALT peste 2,5 x LSVN (monoterapie) sau peste 5 x LSVN (tratament asociat), care nu se recuperează până în ziua 21

e) Orice reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (greaţă, vărsături, astenie, etc.)

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

	Sarcoame de ţesuturi moi	Cancer ovarian	
	Trabectedin	Trabectedin	DLP
Doza iniţială	1,5 mg/m^2	1,1 mg/m^2	30 mg/m^2
Prima reducere	1,2 mg/m^2	0,9 mg/m^2	25 mg/m^2
A doua reducere	1 mg/m^2	0,75 mg/m^2	20 mg/m^2

Reescaladarea dozei nu este permisă.

Atenţionări:

- Insuficienţa hepatică
- Insuficienţa renală
- Neutropenia şi trombocitopenia
- Greaţă şi vărsături
- Rabdomioliza şi creşterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcţiei hepatice
- Reacţii la locul de injectare
- Reacţii alergice
- Disfuncţia cardiacă (monitorizare FEVS)
- Alte reacţii

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului:

1. Progresia bolii
2. Deces
3. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile
4. Decizia medicului.
5. Decizia pacientului.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti de oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR)

I. INTRODUCERE

I.1. Definiţie/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamaţia necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare şi venule şi asociate cu prezenţa de anticorpi circulanţi anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 - 96% dintre pacienţi.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entităţi clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică a tractului respirator şi inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică şi frecventă capilarită pulmonară în asociere cu vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune în absenţa inflamaţiei granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici şi uneori medii, cu puţine sau fără depozite imune, inflamaţie granulomatoasă necrotică şi bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali şi eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrita;
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

Ţintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) şi mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescenţă indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor şi în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară şi distrucţia peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ţinte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina şi lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene ţintă în vasculite PR3-ANCA pozitive şi vasculite MPO-ANCA pozitive defineşte mai bine grupe omogene de pacienţi decât elementele clinico-patologice prezentate şi lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificaţi.

Există frecvenţe diferite a PR3-ANCA şi MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienţii cu GPA au PR3-ANCA şi 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecţiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. propiltiouracil) şi siliciu au fost implicaţi în pozitivitatea ANCA.

I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate şi mortalitate crescute secundare evoluţiei ciclice cu remisiuni şi recăderi şi reacţiilor adverse secundare medicaţiei utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA şi PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) şi, din acest motiv, deşi preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidenţă anuală pentru GPA, PAM şi GEPA sunt respectiv 2,1 - 14,4, 2,4 - 10,1 şi 0,5 - 3,7/milion, prevalenţa vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 - 184/milion. Ratele de supravieţuire la 5 ani pentru GPA, PAM şi GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 - 91%, 45 - 76% şi 60 - 97%.

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

Având în vedere că actualmente nu există criterii de clasificare sau de diagnostic validate pentru vasculitele ANCA pozitive şi că ANCA nu au specificitate de 100% pentru vasculitele ANCA pozitive, diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive rămâne încă o provocare.

Diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive se bazează pe identificarea ANCA fie prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA), sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în asociere cu variate simptome/semne clinice şi investigaţii paraclinice inclusiv de tip imagistic evocatoare pentru diagnosticul pozitiv al acestui grup de boli. Biopsia tisulară (renală, pulmonară, cutanată, sinusală etc.) cu identificarea glomerulonefritei pauci-imune sau vasculitei necrotice a vaselor mici sau medii cu sau fără evidenţiere de granuloame peri sau extravasculare reprezintă "standardul de aur" în diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive.

II.2. Evaluare

- Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activităţii bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe şi sisteme afectate şi evaluarea stării de sănătate.
- Evaluarea activităţii bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin activă.
- Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puţin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă.
- Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3).

III. TRATAMENT

III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecţia terapiilor fiind făcută în funcţie de forma de boală, terapiile anterioare, complicaţiile induse de boală sau de tratament şi caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidităţii şi mortalităţii în acest grup de boli, transformându-le din boli potenţial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni şi recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalenţa crescută a GPA şi a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice şi a posibilităţilor evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:

- terapia de inducţie a remisiunii cu durată de 3 - 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiţie rapidă a inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. "Ţinta terapiei de inducţie" la 3 - 6 luni este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în absenţa terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).

Selecţia terapiei imunosupresoare sau biologice de inducţie a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienţii cu boală ameninţătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situaţia pacienţilor cu manifestări ameninţătoare de viaţă (insuficienţă renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienţii fără boală ameninţătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.

- terapia de menţinere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 - 3 ani efectuată cu scopul de a menţine inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, se realizează cu imunosupresoare sau biologice (RTX) selecţionate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducţia remisiunii: astfel, pacienţii la care remisiunea s-a obţinut cu CF şi glucocorticoizi pot fi trecuţi pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX), pacienţii la care remisiunea s-a obţinut cu RTX şi glucocorticoizi pot fi trecuţi pe RTX.

"Ţinta terapiei de menţinere a remisiunii" la 2 - 3 ani este reprezentată de inhibiţia inflamaţiei organelor şi sistemelor afectate răspunzătoare de "damage" tisular în absenţa terapiei cu glucocorticoizi şi imunosupresoare sau biologice.

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menţinere a remisiunii şi care se asociază cu creşterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducţie a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi iniţial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.
- terapia formelor rezistente la CF: deşi CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienţi nu răspund la CF; se defineşte prin absenţa scăderii BVAS cu 1 punct sau apariţia unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă şi mai sigură în această situaţie.

III.2. Locul rituximabului (original şi biosimilar) în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

Rituximab (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafaţa limfocitelor B, inducând depleţia celulelor B implicate în producţia de autoanticorpi cum sunt ANCA.

Actualmente, în conformitate cu studiile internaţionale controlate, RTX este indicat atât în terapia de inducţie a remisiunii cât şi în terapia de menţinere a remisiunii la pacienţii cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) şi poliangiita microscopică (PAM) sever active.

III.2.1. Criteriile de includere a pacienţilor cu GPA şi PAM în tratamentul cu RTX (original şi biosimilar)

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX (original şi biosimilar) este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani;
2. confirmarea diagnosticului de vasculită ANCA pozitivă:

- pozitivitate pentru ANCA prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA) sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului), cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;
- combinaţie de simptome/semne şi teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA şi PAM cu documentaţie doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

Pentru pacienţii cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa 4).

- biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezenţa de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici şi/sau granuloame perivasculare sau extravasculare (cu documentaţie doveditoare) numai în situaţia când este posibilă efectuarea ei;

3. confirmarea gradului de activitate al bolii:

- forme sever active de GPA şi PAM de tip boală ameninţătoare de organ sau boală ameninţătoare de viaţă (afectare renală severă şi progresivă; afectare pulmonară severă şi progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă şi oculară severă şi progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducţie a remisiunii) cu BVAS ≥ 3.
- asociate cu una dintre următoarele condiţii:

4. contraindicaţii/intoleranţă la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:

- hipersensibilizare la CF;
- deteriorare severă a funcţiei măduvei osoase în special la pacienţii care au făcut pre-tratament cu

medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;
- cistită şi obstrucţie a tractului urinar;
sau
5. forme de boală rezistente la CF care nu au atins remisiunea în 3 - 6 luni de tratament cu CF (cu documentaţie doveditoare).
sau
6. tratamentul ulterior cu CF ar depăşi doza cumulativă maximă (25 g) stabilită de producător.
sau
7. antecedente de carcinom uro-epitelial
sau
8. la pacienţi cu potenţial reproductiv, în vederea prezervării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.

III.2.2. Screening-ul necesar anterior iniţierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

III.2.2.1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienţi indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT ≥ 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

III.2.2.2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei biologice la pacienţii cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze hepatice înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

III.2.3.1. Schema de administrare a rituximabului (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM sever active:

- 375 mg/m^2 săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.
- precedat de
- pulsterapie cu metil prednisolon (1.000 mg/zi), 1 - 3 zile consecutiv urmat de prednisone doză mare (până la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la 5 mg/zi la 5 luni şi renunţarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "ţintei" terapiei de inducţie a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimethoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) 1 tabletă zilnic pentru 5 - 7 zile sau 2 tablete pe zi de trei ori timp de o săptămână.

III.2.3.2. Schema de administrare a rituximabului (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii în GPA şi PAM sever active

- 2 perfuzii a 500 mg intravenos, separate printr-un interval de 2 săptămâni, ulterior administrându-se câte o perfuzie de 500 mg intravenos la interval de 24 săptămâni.

Administrarea rituximabului (original şi biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obţinerea remisiunii (absenţa semnelor şi simptomelor clinice). În cazul pacienţilor cu risc crescut de recurenţă a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menţinere a remisiunii până la 5 ani.

După inducţia remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar), tratamentul de menţinere a remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar) la pacienţii adulţi cu GPA şi PAM nu trebuie iniţiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de rituximab (original şi biosimilar).

După inducţia remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menţinere a remisiunii cu rituximab (original şi biosimilar) la pacienţii adulţi cu GPA şi PAM trebuie iniţiat în interval de 4 săptămâni de la obţinerea remisiunii.

III.2.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a remisiunii în GPA şi PAM active sever

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face astfel:
- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)
- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)
- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original şi biosimilar)

• Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de inducţie a GPA şi PAM active sever se face cu:
- examen clinic
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

III.2.4.1. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii în GPA şi PAM active sever

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii a GPA şi PAM se face la 24 săptămâni

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original şi biosimilar) în terapia de menţinere a remisiunii a GPA şi PAM se face cu:
- examen clinic
- investigaţii biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activităţii bolii: BVAS = 0 fie în absenţa tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezenţa tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă).
- evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI
- evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L
- determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

III.2.5. Contraindicaţii şi criterii de excludere a rituximabului (original şi biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
2. pacienţii cu hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
3. pacienţii cu infecţii cronice active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu

monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

4. pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
5. pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
6. hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.
7. sarcina şi alăptarea.
8. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.
9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
10. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
11. orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.
12. atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
13. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
14. pierderea calităţii de asigurat.

IV. Prescriptori

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă, pneumologie) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator, imagistice şi histologice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
• tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
• tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
• boală nou diagnosticată
• boală cu recădere
• boală cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creşterea creatininei cu > 30%)
• boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidităţi
- medicaţie
- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv)
- evaluarea activităţii bolii conform cu BVAS.
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanţ biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

Pentru iniţierea terapiei biologice cu RTX (original şi biosimilar) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original şi biosimilar). Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleaşi criterii de protocol ca şi medicul prescriptor care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu RTX (original şi biosimilar).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Anexa Nr. 1

Birmingham Vasculitis Activity Score - versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38° C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absenţa pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardita - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficienţa cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamaţie glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere înceţoşată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria > 1+ - hematuria > 10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41 - 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83 - 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creşterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearance-ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreţie nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării

	- paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavităţi - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronşică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficienţă respiratorie	

Anexa Nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită	7. manifestări vasculare periferice - absenţa pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absenţa pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicaţie > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate şi mucoase - alopecia - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare < 50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie - orbie (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucţie a peretelui orbital	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea) - leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreţie cronică/cruste - colaps al şeii nasului/perforaţie septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecţie - insuficienţă mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5. manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respiraţiei - afectarea funcţiei pulmonare	11. manifestări toxice medicamentoase - insuficienţă gonadală - insuficienţă medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza - TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

Anexa Nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifaţi un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

☐ Nu am probleme în a mă deplasa
☐ Am unele probleme în a mă deplasa
☐ Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

☐ Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
☐ Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
☐ Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activităţi obişnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activităţi în familie, timp liber)

☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităţilor mele obişnuite
☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activităţile mele obişnuite

Durere/Stare de disconfort

☐ Nu am dureri sau stare de disconfort
☐ Am dureri sau o stare de disconfort moderate
☐ Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

Nelinişte/Deprimare

☐ Nu sunt neliniştit/ă sau deprimat/ă
☐ Sunt moderat neliniştit/ă sau deprimat/ă
☐ Sunt extrem de neliniştit/ă sau deprimat/ă

Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteţi imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteţi imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicaţi pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceţi acest lucru cu un X pe scara din dreapta.

Anexa Nr. 4

Criterii de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)

1. Sediment urinar anormal: microhematurie (> 5 hematii/câmp microscopic) sau cilindri hematici 2. Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavităţi, infiltrate fixe 3. Ulcere orale sau secreţii nazale (purulente sau sanghinolente) 4. Inflamaţie granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereţii vaselor sau arii perivasculare sau extravasculare)
Prezenţa a 2 - 4 criterii se asociază cu sensibilitate de 88,2% şi o specificitate de 92,0%

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 138, cod (L01XC08): DCI PANITUMUMABUM

Cancer colorectal

I. Indicaţii

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

• în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.

• în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienţii la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)

• ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

• în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine şi oxaliplatin sau irinotecan.

• în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienţii la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament

• ca monoterapie, după eşecul schemelor de tratament chimioterapic conţinând fluoropirimidină, oxaliplatin şi irinotecan

- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
- radioterapie externă terminată cu mai puţin de 14 zile în urmă sau persistenţa toxicităţilor determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutaţii RAS prezente

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

V. Monitorizare

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcină/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat şi/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 139, cod (L01XC10): DCI OFATUMUMAB

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia Limfatică Cronică (LLC)

II. INDICAŢII TERAPEUTICE

1. Leucemia limfatică cronică netratată anterior - pentru pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică, care nu au primit tratament anterior şi care nu sunt eligibili pentru tratamentul pe bază de fludarabină - Ofatumumab în asociere cu Clorambucil sau Bendamustină;

2. Leucemia limfatică cronică refractară - la pacienţii cu diagnostic de leucemie limfocitară cronică refractari la tratamente cu fludarabină şi alemtuzumab;

3. Leucemia limfatică cronică recidivată (definită ca un pacient căruia i s-a administrat minimum un tratament pentru LLC şi care a obţinut anterior remisiune/răspuns complet(ă) sau parţial(ă), dar care, după o perioadă de şase sau mai multe luni, a prezentat semne ale progresiei bolii) - Ofatumumab în asociere cu Fludarabina şi Ciclofosfamida

4. Vârsta > 18 ani;

III. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Leucemie limfatică cronică diagnosticată conform criteriilor internaţionale cu boală activă care necesită tratament; boală activă: minim 1 criteriu IWCLL 2008 îndeplinit:
a. insuficienţa medulară progresivă (dezvoltare/agravare anemie şi/sau trombocitopenie)
b. splenomegalie masivă (> 6 cm sub rebordul costal)/progresivă/simptomatică
c. limfadenopatie masivă (> 10 cm în diametrul cel mai mare)/progresivă/simptomatică
d. limfocitoza progresivă cu creştere > 50% în 2 luni sau timp de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni
e. Oricare dintre următoarele simptome:
- scădere ponderală ≥ 10% în ultimele 6 luni
- status de performanţă ECOG ≥ 2 (incapabil de muncă sau de a desfăşura activităţi uzuale)
- Febra > 38º cu durata de ≥ 2 săptămâni fără dovadă de infecţie
- Transpiraţii nocturne cu durata de > 1 lună fără dovadă de infecţie
2. Leucemie limfatică cronică:
a. netratat anterior
b. ineligibilă pentru tratamentul pe bază de fludarabină datorită comorbidităţilor
3. Leucemia limfatică cronică refractară la tratamentele cu fludarabina şi Alemtuzumab,
4. Leucemie limfatică cronică recidivată
5. Vârsta peste 18 ani

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

Infecţii severe, active:
1. Hepatita cronică VHB + activă
2. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului.

V. METODE DE DIAGNOSTIC, STADIALIZARE ŞI EVALUARE RISC:

1. anamneza, examen clinic
2. hemoleucograma + formula leucocitară
3. examen medular
4. imunofenotiparea limfocitelor din sânge şi/sau măduva prin citometrie în flux sau
5. examen histopatologic + teste imunohistochimice
6. testele citogenetice şi de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
7. probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serica, funcţia renală, funcţia hepatică
8. examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
9. testarea infecţiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toţi pacienţii înaintea începerii tratamentului (cel puţin AgHBs şi anti HBc) deoarece pacienţii cu hepatita activă trebuiesc excluşi din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluaţi şi să primească acordul specialistului hepatolog.

VI. TRATAMENT

Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice şi în spitale dotate cu echipamente de resuscitare.

Premedicaţie

Cu 30 de minute - 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumab, pacienţilor li se va administra întotdeauna premedicaţie conform următoarelor scheme de administrare:
- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofen) 1000 mg (sau echivalent), plus
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de antihistaminice (50 mg difenhidramină sau 10 mg cetirizină sau echivalent), plus
- administrare pe cale intravenoasă de corticosteroizi (100 mg prednisolon sau echivalent).

Doze:

LLC netratată anterior:

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obţinerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile). Se asociază cu Clorambucil sau Bendamustin

LLC refractară

Doza recomandată este de 300 mg pentru prima perfuzie şi 2000 mg pentru toate perfuziile ulterioare. Schema de administrare a perfuziilor constă în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4 - 5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (adică la fiecare 4 săptămâni).

LLC recidivantă

Pentru LLC recidivantă, doza recomandată şi schema de administrare este de 300 mg în ziua 1 urmată de 1000 mg o săptămână mai târziu în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maximum 6 cicluri. Se asociază cu Fludarabina şi Ciclofosfamida

Mod de administrare:
- Ofatumumab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă şi trebuie diluat înainte de administrare.
- Soluţia pentru perfuzie se obţine prin dizolvare Ofatumumab în 1000 ml ser fiziologic (ser clorurat 0.9%) şi trebuie folosită în decurs de 24 de ore de la preparare.
- Viteza de administrare a perfuziei iniţiale cu 300 mg de ofatumumab (0.3 mg/mL) trebuie să fie de 12 ml/h. Dacă nu apar reacţii rata de perfuzie va creşte (dublare) la fiecare 30 minute până la o viteză maximă de 400 ml/oră. Potrivit acestei scheme durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore şi 30 min.
- Dacă prima perfuzie a decurs fără incidente, la următoarele perfuzii se va începe administrarea cu o rată de 25 ml/ora cu o creştere (dublare) treptată a ratei la fiecare 30 minute până la un maxim de 400 ml/min. Astfel durata perfuziei va fi de aproximativ 4 ore.
- Reacţii adverse la medicament asociate perfuziei pot duce la scăderea vitezei de administrare a perfuziei.
• În cazul unor reacţii adverse uşoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă şi reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă viteza de perfuzie nu a fost crescută de la valoarea iniţială de 12 ml/oră înainte de întreruperea cauzată de apariţia reacţiilor adverse, perfuzia trebuie reîncepută la 12 ml/oră, viteza standard de iniţiere a perfuziei. Se poate continua creşterea vitezei de perfuzie conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).
• În cazul unei reacţii adverse severe, perfuzia trebuie întreruptă şi reiniţiată la 12 ml/oră, după ce starea pacientului este stabilă. Se poate continua creşterea vitezei de administrare a perfuziei conform procedurilor standard, în funcţie de decizia medicului şi de toleranţa pacientului (fără a depăşi dublul vitezei la fiecare 30 de minute).

Monitorizare:
- Evaluare preterapeutică
• Verificarea diagnosticului
• Determinarea stadiului bolii - examen clinic, prezenţa/absenţa semne B, hemograma completă
• înregistrare status performanţă (ECOG)
• hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
• alte analize de biochimie, funcţie renală, hepatică şi ionograma
• teste virale - AgHBs, Ac antiHBc, Ac anti HCV, HIV
• opţional, deleţia 17/mutaţie p53
• evaluare cardiologică ECG +/-Echo cord.
- Evaluare risc apariţie sindrom de liza tumorală cu prevenţia şi tratarea acestuia
- Monitorizare hemoleucograma: a fost semnalată apariţia neutropeniei prelungite şi a neutropeniei cu debut întârziat.
- Toţi pacienţii trebuie să fie verificaţi pentru semne de infecţie cu virusul hepatitic B (VHB) prin determinarea AgHBs şi anticorpilor anti-HBc înainte de iniţierea tratamentului cu Ofatumumab.
• În cazul pacienţilor cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB (AgHBs negativi, anticorpi anti-HBc pozitivi), se solicită consult gastroenterologie/boli infecţioase pentru supravegherea şi iniţierea terapiei antivirale pentru VHB.
• Pacienţii cu dovezi ale unei infecţii anterioare cu VHB trebuie monitorizaţi pentru semnele clinice şi de laborator ale infecţiei cu VHB sau ale reactivării hepatitei B în timpul tratamentului cu Ofatumumab şi timp de 6 - 12 luni după administrarea ultimei perfuzii cu Ofatumumab.
- Pacienţii cu antecedente de boală cardiacă trebuie monitorizaţi atent.

Modificări de doze:
• toxicitate renală - nu sunt studii, nu se recomandă ajustarea dozelor în caz de insuficienţă renală uşoară sau medie cu un clearance creatinina peste 30 ml/min
• toxicitate hepatică - nu sunt studii, nu se recomandă ajustare doze

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Evaluarea eficacităţii terapeutice se face pe baza criteriilor de răspuns recomandate în Ghidurile pentru LLC ale Grupului de Lucru al Naţional Cancer Institute Working Group (NCIWG).

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Hipersensibilitate la ofatumumab sau la oricare dintre excipienţi.
- Reacţii severe şi recidivante în timpul perfuziei cu ofatumumab.
- Suspiciunea de leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Reactivarea hepatitei B în timpul tratamentului cu ofatumumab.
- Apariţia de aritmii cardiace grave sau care pun viaţa pacientului în pericol.
- Semne de progresie a bolii

IX. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 140, cod (L01XC11): DCI IPILIMUMAB

Indicaţie: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)

I. Indicaţii:

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

II. Criterii de includere

• pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani sau peste
• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic
• Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)
• Status de performanţă ECOG 0 - 2*) (*) vezi observaţia de mai jos)
• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)*) (*) vezi observaţia de mai jos)

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
• Pacienta însărcinată sau care alăptează
• Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunităţii, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru ipilimumab*) (*) vezi observaţia de mai jos)
• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*) (*) vezi observaţia de mai jos)
• Insuficienţă hepatică severă*) (*) vezi observaţia de mai jos)
• Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*) (*) vezi observaţia de mai jos)
• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*) (*) vezi observaţia de mai jos)

_____

*) **Observaţie**: pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă. Ipilimumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boală
• Confirmarea histologică a diagnosticului
• Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

• doza recomandată este de **3 mg/kg** administrat intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

Regimul de inducţie recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienţilor trebuie să li se administreze regimul complet de inducţie (4 doze) în funcţie de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducţie.

Testele funcţiei hepatice (TFH) şi testele funcţiei tiroidiene trebuie evaluate la momentul iniţial şi înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacţii adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun poate necesita reţinerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab şi iniţierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare.

Nu se recomandă reducerea dozelor.

Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reţinerea dozelor sunt prezentate în R.C.P-ul produsului.

Doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcţie de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducţie. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la intervale de 8 - 16 săptămâni, în funcţie de decizia medicului curant.
• Pentru a confirma etiologia, reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.
• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Evoluţia bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepţia cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (apariţia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament şi care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boală existente)
• Tratamentul cu ipilimumab trebuie **oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun** cât şi în cazul **unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol** - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
• Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141 cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB

A. Carcinomul renal avansat (face obiectul unui contrat cost-volum)

I. Indicaţii:

Combinaţia nivolumab plus ipilimumab este indicată ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienţi adulţi.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie şi linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu **vârsta** mai mare de 18 ani
- Diagnostic de **carcinom cu celule renale clare**, confirmat histologic, **stadiul avansat** (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)
- Pacienţi cu **prognostic intermediar/nefavorabil** care prezintă cel puţin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorţiul Internaţional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):

• mai puţin de un an de la diagnosticul iniţial al carcinomului renal,
• status de performanţă alterat - scor Karnofsky mai mic de 80%,
• nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
• calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
• numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
• numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doză de întreţinere*).

_____

***) Observaţie:**

Pentru pacienţii care prezintă următoarele condiţii asociate/ale afecţiunii oncologice: determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boală inflamatorie pulmonară preexistentă, afecţiuni autoimune preexistente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi pacienţi în aceste studii clinice.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se recomandă a fi utilizată la pacienţii care prezintă condiţiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienţii cu**: boală interstiţială pulmonară simptomatică, insuficienţă hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă **contraindicaţii relative** pentru acest protocol terapeutic - fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii). Prezenţa unei afecţiuni autoimune cu evoluţie lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecţiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesita tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicaţie pentru asocierea celor două medicamente.

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc) - boala evolutiva dovedita cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecţiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigaţie imagistică de referinţă pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii tratamentului. **Sunt premise excepţii justificate**.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică şi/sau alţi parametri, în funcţie de decizia medicului curant (acesta - medicul curant, va stabili ce investigaţii biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- <u>În prima etapă</u> a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (**etapa de inducţie** - primele 4 secvenţe, administrate la interval de 3 săptămâni):

• **nivolumab 3 mg/kg**, perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**;
• **ipilimumab 1 mg/kg** perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**

- <u>În etapa a doua</u> a regimului terapeutic va fi administrat **doar nivolumab** în monoterapie (**etapa de întreţinere**), prima doză de nivolumab trebuie administrată:

• la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 240 mg**, administrată intravenos **în 30 minute**, la fiecare **2 săptămâni**;

- **<u>SAU</u>**

• la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos **în 60 minute**, la fiecare **4 săptămâni**

- Pacienţilor trebuie să li se administreze regimul complet de inducţie (4 doze) în funcţie de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează.

Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducţie.

- Testele funcţiei hepatice şi testele funcţiei tiroidiene trebuie evaluate la momentul iniţial şi înaintea fiecărei doze de combinaţie. În plus, orice semne sau simptome de reacţii adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.
- Nu se recomandă reducerea dozelor.
- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesara de **metilprednisolon,** administrat intravenos, este de **1-4 mg/kgc**, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
- Se va adaugă **terapie specifica fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc
- Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În urma administrării **nivolumab în asociere cu ipilimumab** cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupţiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greaţa (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost uşoare până la moderate (grad 1 sau 2).

V. Monitorizarea tratamentului:

• Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcţie de decizia medicului curant. **Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducţie**. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuata la un interval apreciat ca fiind **optim şi posibil de realizat de către medicul curant**.

• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcţie de tipul toxicităţii.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece **o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment**, în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Evoluţia bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepţia cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatica (apariţia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament şi care sunt, foarte probabil, cauzate de afecţiunea oncologică)

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei **reacţii adverse severe mediată imun**, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• **Decizia medicului sau a pacientului**

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

B. Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicaţie

Nivolumab în asociere cu Ipilimumab şi 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulţii ale căror tumori nu prezintă mutaţie sensibilizantă EGFR sau translocaţie ALK.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie şi linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos)
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-1
- Pacienţi netrataţi anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatica

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţele active (NIVOLUMAB, Ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienţi
- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Pacienţi ale căror tumori prezintă mutaţie sensibilizantă EGFR sau translocaţie ALK
- Pacienţi cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecţiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică

IV. Tratament şi mod de administrare

a) Doze recomandate:

Nivolumab - 360 mg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni

Ipilimumab - 1 mg/kg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni

Chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni (x 2 cicluri)

- După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg Nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg Ipilimumab la fiecare 6 săptămâni
- În cazul apariţiei unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumab-ului, acesta poate fi oprit, iar nivolumab continuat în monoterapie (tot 360 mg la 3 săptămâni).

b) Durata tratamentului:

- Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienţii fără progresia bolii.
- Tratamentul poate fi continuat şi după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic şi medicul oncolog consideră că pacientul obţine un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului

c) Mod de administrare:

- Nivolumab:

• se poate utiliza Nivolumab 120 mg x 3 flacoane sau Nivolumab 100 mg şi 40 mg, în funcţie de achiziţii şi stocurile existente

• este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)

• perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 µm

• doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%)

• Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumab şi apoi de chimioterapie (toate în aceeaşi zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi şi filtre pentru perfuzie diferite

- Ipilimumab

• poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml.

- Chimioterapia pe bază de săruri de platină - regimuri utilizate:

• carboplatină (AUC 5 sau 6) şi pemetrexed 500 mg/m^2 urmată sau nu de terapie de întreţinere cu pemetrexed (indiferent de histologie)

• cisplatin 75 mg/m^2 şi pemetrexed 500 mg/m^2 urmată sau nu de terapie de întreţinere cu pemetrexed (pentru NSCLC non-scuamos);

• carboplatină (ASC 6) şi paclitaxel 200 mg/m^2 (pentru NSCLC scuamos).

d) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creşterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumab în asociere cu alţi agenţi terapeutici.
- Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu Ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, fie doar a Nivolumab în monoterapie, în funcţie de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.
- În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi
- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecţiile oportuniste.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament şi apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuata evaluarea imagistică vor fi stabilite de către medicul curant, în funcţie de particularităţile pacientului respectiv).
- Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

- Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
- reacţii adverse cardiace şi pulmonare care pun viaţa în pericol sau al reacţiilor severe recurente

- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie oprit definitiv:
• în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun severe, cât şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun care pune viaţa în pericol:
o Diaree sau colită de grad 4
o Creşteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale
o Creşteri de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei
o Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viaţa în pericol
• în cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei
- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât şi recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate şi în RCP-urile administraţi agenţilor terapeutici
VII. Prescriptori: medicii cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAŢII TERAPEUTICE
• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)
• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
- după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
- după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.
• Tratamentul pacienţilor adulţi cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
• În asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
• Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puţin 1 tratament sistemic anterior
Diagnostic
Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eşantioane obţinute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.
• **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL. Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:
- computer tomografie al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);
- tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi şi ca stadializare (în funcţie de accesibilitate)
- datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
- hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;
- testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II-III, grad de recomandare A);
- stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);
- testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
- chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
• **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
• **Pentru diagnosticul şi clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.
II. CRITERII DE INCLUDERE
• **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină şi dacarbazină (AVD)
• **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor,**
- după TCSA (transplant de celule stem autologe)
- după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.
• Pacienţi adulţi cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**
- pacienţii care nu au obţinut remisiunea completă după terapia de primă linie
- pacienţii care au recăzut sub 12 luni de la obţinerea răspunsului complet la terapia de primă linie
- pacienţii care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).
• **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**
• **Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puţin 1 tratament sistemic anterior**
III. CRITERII DE EXCLUDERE:
• hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
• administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.
IV. TRATAMENT
• **LH netratat anterior**
- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] şi dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
- Profilaxia primară cu factor de creştere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toţi pacienţii cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.
• **LH recidivat sau refractar**
- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
- Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.
• **LH cu risc de recidivă sau progresie**
- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Tratamentul cu ADCETRIS trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.
• **LACMs netratat anterior**
- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H] şi prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
- Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toţi pacienţii cu LACMs

netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.

- Consultaţi RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienţii cu LACMs netratat anterior

• **LACMs recidivat sau refractar**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.

• **LCCT**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.
- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

• Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN -1.500/mm3; < LIN -1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 -1,0 x 109/l);
- se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm3; < 1,0-0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.

• LIN = limita inferioară a valorilor normalului

• Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:

- se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);
- se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);
- se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Durata tratamentului:

• Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

• La pacienţii cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

• La pacienţii cu LACMs netratat anterior se administrează o dată la 3 săptămâni timp de 6 - 8 cicluri.

• Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)

• La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.

• Pacienţilor cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.

• Monitorizarea funcţiei pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opţiunea de a menţine doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării şi până la îmbunătăţirea simptomelor.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.

• Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

• Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

• Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală

• Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)

• Monitorizarea funcţiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.

• Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.

• Atenţie în cazul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;

• Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.

• Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

• Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) şi limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenţei dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudenţă la alţi pacienţi cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brentuximab vedotin:

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicităţii majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 143, cod (L01XC13): DCI PERTUZUMABUM

II. Indicaţie

A. Cancer mamar incipient - Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab şi chimioterapie pentru:

• Tratament neoadjuvant la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurenţă

• Tratament adjuvant la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurenţă

B. Prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

Pertuzumab este indicat în asociere cu trastuzumab şi taxani (docetaxel/paclitaxel) la pacienţii adulţi cu **carcinom mamar HER2-pozitiv**, **avansat** (metastatic sau recurent local inoperabil), care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansată (**prima linie de tratament pentru boala avansată**).

III. Criterii de includere:

- pacienţi cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanţă ECOG 0 - 2;
- pacienţi cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu incipient (în situaţie neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurenţă*)
- stadiu avansat local sau inflamator (în situaţie neoadjuvantă**)
- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau ţintit anti-HER2
- FEVS ≥ 50%.

*) În cazul tratamentului adjuvant, pacienţii cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflaţi la risc înalt de recurenţă sunt definiţi cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonali negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să ţină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonali şi de afectarea ganglionară.

**) În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonali.

IV. Criterii de excludere/întrerupere definitiva/temporara (la latitudinea medicului curant):

- sarcina/alăptare;
- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienţi
- tratamentul cu pertuzumab şi trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puţin 3 săptămâni,** în oricare dintre următoarele situaţii:

• semne şi simptome sugestive de insuficienţă cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficienţă cardiacă simptomatică)

• scăderea fracţiei de ejecţie ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %

• FEVS cuprinsă între 40% şi 45% asociată cu o scădere de ≥ 10% sub valorile anterioare tratamentului.

• în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătăţeşte sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab şi trastuzumab, cu excepţia cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (**fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile şi beneficiile continuării tratamentului**)

- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacţie adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt şi tratamentul cu pertuzumab.
- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorita toxicităţii specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologica sau neuropatie periferica), tratamentul cu Pertuzumab şi trastuzumab poate continua până la apariţia progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

V. Durata tratamentului:

• În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu Trastuzumab şi chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament şi cu posibilitatea de continuare ulterior intervenţiei chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă)

• În cazul tratamentului adjuvant***), pertuzumab trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurenţa bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient şi indiferent de momentul intervenţiei chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline şi/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab şi trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani şi trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

• În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continua până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

***) iniţierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor ramase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab, trastuzumab şi chimioterapie şi intervenţia chirurgicala, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurenţă

VI. Schema terapeutică la trei săptămâni:

Doza iniţială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab este de **840 mg**, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a **60 minute**, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreţinere de **420 mg** administrată pe o durată de **30 până la 60 minute**.

Atunci când se administrează cu pertuzumab, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

- o perfuzie IV cu o doză iniţială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreţinere de 6 mg/kg greutate corporală

fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecţie subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

VII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 144, cod (L01XC14): DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

I. Indicaţii:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan*), separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:

• să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau

• să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

2. incipient - în cazul tratamentului adjuvant al pacienţilor adulţi care prezintă boala invazivă reziduală la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani şi terapie ţintită anti-HER2.

*) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.

II. Criterii de includere:

a. vârstă peste 18 ani;

b. ECOG 0 - 2;

c. FEVS ≥ 50%.

d. pacienţi cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiţii:

- stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienţii care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.

- stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienţii care nu au primit trastuzumab-emtasine în liniile anterioare.
- neoplasm mamar local avansat inoperabil.
- boala în evoluţie locoregională sau la distanţă, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
- boala invazivă reziduală la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani şi terapie ţintită anti-HER2.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

• pacienţi la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariţiei reacţiilor adverse legate de perfuzie (IRR)

• afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

• sarcină/alăptare;

• Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienţi diagnosticaţi cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1

• Pacienţi cunoscuţi cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri în total, cu excepţia cazurilor de recurenţă a bolii sau toxicităţi inacceptabile pentru stadiul incipient

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacţiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucţiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creşterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza iniţială este de 3.6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2.4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la ≤ 5 x LSN	Gradul 3 (mai mare ca 5 până la ≤ 20 x LSN)	Gradul 4 (mai mare ca 20 x LSN)
Nu este necesară modificarea dozei	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 (> 2,5 până la < 5 x LSN; apoi se va reduce doza)	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 (< > 1,5 până la ≤ 3 X LSN)	Gradul 3 (< > 3 până la ≤ 10 X LSN)	Gradul 4 (< 10 X LSN)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad £ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm³)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: < 25.000/mm³)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75000/mm³). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75.000/mm³); şi apoi se va reduce doza.

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi

FEVS < 40%	FEVS > 45%	FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este < 10% puncte sub valoarea iniţială	FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea iniţială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea iniţială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienţii care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaţionale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienţii cu insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum şi în următoarele situaţii:

• sarcina/alăptare;

• decizia medicului oncolog curant

• decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de

câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 145, cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB

I. Indicaţia terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)** netratată anterior şi cu comorbidităţi care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor 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.

3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreţinere cu Obinutuzumab la pacienţii care obţin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu **limfom folicular în formă avansată**, netrataţi anterior.

II. Criterii de includere în tratament

- pacienţii cu LLC şi indicaţie de iniţiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament şi care au alte afecţiuni care induc intoleranţă la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- pacienţii cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puţin 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.
- pacienţii cu limfom folicular în formă avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netrataţi anterior

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active şi trebuie acordată atenţie atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienţii cu infecţii recurente sau cronice în antecedente
- pacienţii cu hepatită B activă nu trebuie trataţi cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potenţial depăşeşte riscul potenţial
- nu se administrează Obinutuzumab copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informaţii privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

A. 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. Doza recomandată de obinutuzumab în asociere cu leukeran este de 1000 mg.

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 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 atenţie pentru a putea depista reacţiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

o dacă nu apare vreo reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeaşi zi.

o dacă apare o reacţie legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părţi din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 - doză completă (1000 mg)

• Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
• Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

B. Limfom folicular (LF):

a. Pacienţi cu limfom folicular în formă avansată, netrataţi anterior - în combinaţie cu chimioterapie

• **Inducţie:**

- 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,
- 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinaţie cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)
- **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab în combinaţie cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducţie (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
o Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
o Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

• **Terapie de menţinere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează (în funcţie de care survine primul).

b. Pacienţi cu limfom folicular care nu au răspuns sau au progresat în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

• **Inducţie:**

- 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinaţie cu bendamustina
- **Menţinere:** pacienţii care au obţinut un răspuns complet sau parţial la tratamentul de inducţie cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcţie de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducţie**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
o Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
o Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 şi 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

o Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- Bendamustina se administrează în zilele 1 şi 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 $mg/m^2/zi$

• **Terapie de menţinere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condiţiile în care boala nu avansează.

Profilaxia şi premedicaţia în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienţii cu încărcătură tumorală mare şi/sau cu un număr mare de limfocite circulante [> 25 x 10^9/l] şi/sau insuficienţă renală [Cl_{cr} < 70 ml/min]) au risc de SLT şi trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

a. hidratare corespunzătoare
b. uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau
c. urat-oxidază (de exemplu, rasburicază) începând cu 12 - 24 de ore înainte de iniţierea tratamentului.

Profilaxia şi premedicaţia în cazul apariţiei reacţiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

• **Ziua 1, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v: recomandat la pacienţii cu LF şi obligatoriu pentru pacienţii cu LLC - cu o ora înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)

- analgezic/antipiretic oral - cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
- antihistaminic - cu 30 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 minute înainte (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
- antihistaminic - cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)
- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab şi în decursul primei ore după administrare, datorită posibilităţii de apariţie a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară
- biochimie: funcţia renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) şi acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară
- biochimie: funcţie renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- ionograma: potasiu seric
- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsă de răspuns sau intoleranţă

VII. Prescriptori: Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 146, cod (L01XC16): DCI DINUTUXIMAB BETA

INDICAŢII:

• Tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienţii cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducţie şi care au obţinut cel puţin un răspuns parţial, urmat de terapie mieloablativă şi transplant de celule stem

• Pacienţii cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală.

Înaintea tratamentului pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

În cazul pacienţilor cu antecedente de boală recurentă/rezistentă şi al pacienţilor care nu au obţinut un răspuns complet după terapia de primă linie, Dinutuximab Beta trebuie administrat în asociere cu interleukină-2 (IL-2).

Doze şi mod de administrare

Tratamentul constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile.

Doza individuală se stabileşte în funcţie de suprafaţa corporală şi trebuie să fie de 100 mg/m^2 per ciclu, în total.

Tratamentul se administrează de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic reacţiile alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care să fie disponibile imediat facilităţi complete de resuscitare.

Sunt posibile două moduri de administrare:

• perfuzie continuă pe durata primelor 10 zile ale fiecărui ciclu (un total de 240 ore), cu doza zilnică de 10 mg/m^2

• sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m^2, administrate pe o durată de 8 ore în primele 5 zile ale fiecărui ciclu.

Când se asociază IL-2 cu Dinutuximab Beta, acesta trebuie administrat sub forma de injecţii subcutanate a câte 6 x 10^6 UI/m^2 pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de 6 x 10^6 UI/m^2 per ciclu. Primul ciclu de 5 zile trebuie să înceapă cu 7 zile înaintea primei perfuzii cu dinutuximab beta, iar al doilea ciclu de 5 zile trebuie să înceapă simultan cu perfuzia cu Dinutuximab Beta (zilele 1 până la 5 din fiecare ciclu de terapie cu dinutuximab beta).

Înaintea începerii fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluaţi următorii parametric clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:

• pulsoximetrie > 94% în mediul ambient al camerei

• funcţie adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile ≥ 500/µl, număr de plachete ≥ 20000/µl, hemoglobin > 8,0 g/dl

• funcţie hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST) < 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)

• funcţie renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) > 60 ml/min/1,73 m^2

Modificarea dozei de Dinutuximab Beta

În funcţie de evaluarea medicului referitoare la severitatea reacţiilor adverse la Dinutuximab Beta, pacienţilor li se poate reduce doza cu 50% sau li se poate întrerupe temporar perfuzia. Ca urmare, perioada de perfuzare este prelungită sau, dacă pacientul tolerează, ritmul perfuziei poate fi mărit până la 3 ml/oră (perfuzie continuă) pentru a administra doza totală.

Recomandări privind modificarea dozei de Dinutuximab Beta

o **Reacţie adversă**	o **Severitate**	o **Modificarea tratamentului**
o **Oricare**	o **Grad 1 - 2**	o Se reduce ritmul perfuziei la 50% După rezolvare, se revine la ritmul iniţial de perfuzie
o Reacţie de hipersensibilitate	o de exemplu hipotensiune arterială	o Se întrerupe perfuzia şi se administrează tratament de suport o După rezolvare, se revine la ritmul de perfuzie iniţial
o Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie		o Se întrerupe perfuzia o După rezolvare, se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%
o **Oricare**	o **Grad ≥ 3**	o Se întrerupe perfuzia şi se administrează tratament de suport o Se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%, dacă reacţia adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1 - 2 o După rezolvare, se măreşte până la ritmul iniţial
o	o Recurentă	o Se întrerupe perfuzia o Se reia în ziua următoare, dacă reacţia adversă dispare
o Reacţie de hipersensibilitate	o de exemplu bronhospasm, angioedem	o Se întrerupe perfuzia imediat şi se tratează corespunzător (vezi pct. 4.4) o Se reia tratamentul pentru ciclurile ulterioare
o Sindromul de scurgere capilară	o	o Se întrerupe perfuzia şi se administrează tratament de suport o Se reia cu un ritm redus la 50% dacă reacţia adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1 - 2

Tratamentul cu Dinutuximab Beta trebuie întrerupt definitiv dacă apare una dintre următoarele reacţii toxice:

• anafilaxie de gradul 3 sau 4

• neuropatie motorie periferică de gradul 2 prelungită

• neuropatie periferică de gradul 3

• toxicitate oculară de gradul 3
• hiponatremie de gradul 4 (< 120 mEq/l) în ciuda abordării adecvate a balanţei hidrice
• sindrom de scurgere capilară recurent sau de gradul 4 (necesită suport ventilator)
Insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică
Nu sunt disponibile date privind pacienţii cu insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică
Mod de administrare
Dinutuximab Beta este indicat pentru perfuzie intravenoasă. Soluţia trebuie administrată prin intermediul unei linii intravenoase periferice sau centrale. Pentru alte medicamente administrate intravenos concomitent trebuie utilizată o linie de perfuzare separată .
Pentru perfuzia continuă, soluţia se administrează într-un ritm de 2 ml pe oră (48 ml pe zi), cu ajutorul unei pompe de perfuzie.
Pentru perfuzia cu durata de 8 ore zilnic, soluţia este administrată într-un ritm de aproximativ 13 ml pe oră.
Pre-medicaţia trebuie luată întotdeauna în considerare înainte de începerea unei perfuzii.
Contraindicaţii
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi
Boala grefă-contra-gazdă (BGCG) de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă.
Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
Durere
Durerea neuropată apare de obicei la începutul tratamentului şi este necesară premedicaţia cu analgezice, inclusiv opioide cu administrare intravenoasă, înainte de fiecare perfuzie cu dinutuximab beta. Pentru tratamentul durerii se recomandă o terapie triplă, care include analgezice non-opioide (conform recomandărilor OMS), gabapentină şi opioide. Doza individuală poate varia mult.
Analgezice non-opioide
Analgezicele non-opioide, de exemplu paracetamol sau ibuprofen, trebuie utilizate permanent în cursul tratamentului.
Gabapentină
Pacientul trebuie pregătit prin administrarea dozei de 10 mg/kg pe zi, începând cu 3 zile înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta. Doza zilnică de gabapentină se măreşte la 2 x 10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua următoare şi la 3 x 10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua dinaintea începerii perfuziei cu Dinutuximab Beta şi în continuare. Doza unică maximă de gabapentină este de 300 mg.
Această schemă terapeutică trebuie menţinută atât timp cât este necesar pentru pacient. Doza de gabapentină administrată oral trebuie redusă după oprirea perfuziei intravenoase cu morfină, cel mai târziu după întreruperea tratamentului perfuzabil cu Dinutuximab Beta.
Opioide
Tratamentul cu opioide este standard în cazul terapiei cu Dinutuximab Beta. Prima zi şi primul ciclu de perfuzii necesită, de obicei, o doză mai mare decât cea utilizată în zilele şi ciclurile ulterioare.
• Înainte de iniţierea unei perfuzii intravenoase continue de morfină, trebuie începută o perfuzie cu morfină administrată în bolus a 0,02 până la 0,05 mg/kg pe oră, cu 2 ore înainte de perfuzia cu Dinutuximab Beta.
• Ulterior, se recomandă o schemă terapeutică cu 0,03 mg/kg pe oră, administrată concomitent cu perfuzia cu Dinutuximab Beta.
• În cazul perfuziilor zilnice cu Dinutuximab Beta, perfuzia cu morfină trebuie continuată într-un ritm redus (de exemplu 0,01 mg/kg pe oră) timp de 4 ore după încheierea perfuziei cu Dinutuximab Beta.
• În cazul perfuziei continue, ca răspuns la percepţia durerii de către pacient, este posibilă eliminarea utilizării de morfină în decurs de 5 zile, prin reducerea treptată a ritmului schemei terapeutice (de exemplu 0,02 mg/kg pe oră, 0,01 mg/kg pe oră, 0,005 mg/kg pe oră).
• Dacă perfuzia continuă de morfină este necesară mai mult de 5 zile, tratamentul trebuie redus treptat cu 20% pe zi, după ultima zi de perfuzie cu Dinutuximab Beta.
După eliminarea administrării intravenoase de morfină, în caz de durere neuropată severă, se poate administra oral, la cerere, sulfat de morfină (0,2 până la 0,4 mg/kg la interval de 4 până la 6 ore). Pentru durere neuropată moderată, se poate administra oral tramadol.
Reacţii de hipersensibilitate
Reacţiile severe asociate cu perfuzia, inclusiv sindromul de eliberare a citokinelor (CES), reacţiile anafilactice şi de hipersensibilitate pot apărea chiar dacă se utilizează premedicaţie. Apariţia unei reacţii severe asociate cu perfuzia (inclusiv CES) necesită oprirea imediată a tratamentului cu Dinutuximab Beta şi poate necesita tratament de urgenţă.
Sindromul de eliberare a citokinelor se manifestă frecvent la câteva minute până la câteva ore după iniţierea primei perfuzii şi se caracterizează prin simptome sistemice cum sunt febra, hipotensiunea arterială şi urticaria.
Reacţiile anafilactice pot apărea după câteva minute de la iniţierea primei perfuzii cu Dinutuximab Beta şi sunt asociate, de obicei, cu bronhospasm şi urticarie.
Premedicaţie
Trebuie administrată premedicaţie antihistaminică (de exemplu difenhidramină) prin injecţie intravenoasă, cu aproximativ 20 de minute înainte de începerea fiecărei perfuzii cu Dinutuximab Beta. Se recomandă ca administrarea de antihistaminice să fie repetată la interval de 4 până la 6 ore, după caz, în cursul perfuziei cu Dinutuximab Beta.
Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru reacţii anafilactice şi alergice, în special în cursul primului şi celui de-al doilea ciclu de tratament.
Tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate
Antihistaminice cu administrare intravenoasă, epinefrină (adrenalină) şi prednisolon pentru administrare intravenoasă trebuie să fie disponibile imediat lângă pat în timpul administrării Dinutuximab Beta, pentru a aborda terapeutic reacţiile alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul pentru astfel de reacţii să includă prednisolon administrat în bolus intravenos şi epinefrină administrată în bolus intravenos, la interval de 3 până la 5 minute, după caz, conform răspunsului clinic. În cazul unei reacţii de hipersensibilitate bronşică şi/sau pulmonară, se recomandă inhalaţii cu epinefrină (adrenalină) şi acestea trebuie repetate la interval de 2 ore, conform răspunsului clinic.
Sindromul de scurgere capilară (CLS)
Sindromul de scurgere capilară se caracterizează prin pierderea tonusului vascular şi extravazarea proteinelor plasmatice şi a plasmei în spaţiul extravascular. Sindromul de scurgere capilară apare de obicei în câteva ore de la iniţierea tratamentului, în timp ce simptomele clinice (de exemplu hipotensiune arterială, tahicardie) sunt raportate ca apărând după 2 până la 12 ore. Este necesară monitorizarea atentă a funcţiei circulatorii şi respiratorii.
Tulburări neurologice ocular
Pot apărea tulburări oculare, deoarece Dinutuximabul Beta se leagă de celulele nervului optic. Nu este necesară nici o modificare a dozei în cazul unei acomodări vizuale afectate, care poate fi corectată cu ajutorul ochelarilor, atât timp cât este considerată acceptabilă.
Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care prezintă o reacţie optică toxică de gradul 3 (de exemplu pierdere aproape totală a vederii pe scara de toxicitate). În cazul oricăror probleme oculare, pacienţii trebuie trimişi imediat la un specialist oftalmolog.
Neuropatie periferică
Au fost raportate recurenţe ocazionale ale neuropatiei periferice în cazul administrării de Dinutuximab Beta. Cazurile de neuropatie motorie sau senzorială care persistă mai mult de 4 zile trebuie evaluate şi trebuie excluse cauzele non-inflamatorii, cum sunt progresia bolii, infecţiile, sindroamele metabolice şi medicaţia concomitentă.
Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă orice fel de slăbiciune obiectivă, prelungită, atribuibilă administrării de Dinutuximab Beta. Pentru pacienţii cu neuropatie moderată (gradul 2) (neuropatie motorie cu sau fără neuropatie senzorială), tratamentul trebuie întrerupt şi poate fi reluat după rezolvarea simptomelor neurologice.
Infecţii sistemice
Este posibil ca pacienţii să fie imunocompromişi din cauza terapiilor anterioare. Pacienţii au de obicei inserat un cateter venos central in situ şi, prin urmare, prezintă risc de dezvoltare a unei infecţii sistemice. Pacienţii nu trebuie să prezinte semne de infecţie sistemică, iar orice infecţie diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.
Toxicităţi hematologice

A fost raportată apariţia unor toxicităţi hematologice, cum sunt eritropenia, trombocitopenia sau neutropenia, asociate cu administrarea de Dinutuximab Beta. Toxicităţile hematologice de gradul 4, care se ameliorează până la cel puţin gradul 2 sau până la valorile de referinţă până la începerea ciclului următor de tratament, nu necesită modificarea dozei.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Se recomandă monitorizarea regulată a funcţiei ficatului şi a electroliţilor.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile. Nu poate fi exclus un risc de reducere indirectă a activităţii CYP indus de valorile mai mari de TNF-α şi IL-6 şi, prin urmare, de interacţiuni cu medicamente utilizate concomitent.

Corticosteroizi

Din cauza activităţii lor imunosupresoare, tratamentul concomitent cu corticosteroizi nu este recomandat cu 2 săptămâni înainte de primul ciclu de tratament şi până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament cu Dinutuximab Beta, cu excepţia afecţiunilor cu risc vital.

Vaccinările

Vaccinările trebuie evitate în timpul administrării de Dinutuximab Beta până la 10 săptămâni după ultimul ciclu de tratament, din cauza stimulării imunitare induse de administrarea de Dinutuximab Beta şi a riscului posibil de toxicităţi neurologice rare.

Imunoglobuline administrate pe cale intravenoasă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a imunoglobulinelor intravenoase, deoarece acestea pot interfera cu toxicitatea celulară asociată cu Dinutuximab Beta.

Reacţii adverse: pot fi consultate în RCP

PRESCRIPTORI:

• Iniţierea şi continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau sau medic de specialitate oncologie medicală cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

• Iniţierea şi continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147 cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum):

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii:

1. Indicaţia 1 - pentru pacienţi diagnosticaţi în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienţii cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicaţie de tratament cu intenţie paleativă.

2. Indicaţia 2 - pentru pacienţi diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală - indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:

A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

• vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

• Status de performanţă ECOG 0 - 2*)

• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)*)

(*) vezi observaţia de mai jos)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

• vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

• Status de performanţă ECOG 0-1

• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere) la iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:

• vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)

• Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.

• Status de performanţă ECOG 0-2

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicaţii

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

• Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)

• Insuficienţa hepatică severă*)

• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

_____

*) Observaţie:

Pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicaţia curentă (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează

tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie paleativă:

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienţii pentru care Nivolumab la iniţiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau

- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât şi în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie adjuvantă:

• Doza pentru indicaţia adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.

• În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienţi:

• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.

• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după iniţierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicaţii):

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupţia cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) şi greaţa (14%), creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creşterea valorii fosfatazei alcaline, creşterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie.

Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacţii adverse frecvente (între 1% şi 10% incidenţă): infecţii ale tractului respirator superior, reacţie la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, ameţeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipaţie, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creşterea valorii lipazei, creşterea valorii amilazei, neutropenie.

Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţă): reacţie anafilactică, hipersensibilitate, insuficienţă suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial şi abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstiţială, insuficienţă renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

• Pneumonită mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• Colită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa

de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• Hepatită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 3 sau 4 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creşterilor de grad 2 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

În cazul creşterilor de grad 2 sau 3 ale concentraţiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond. Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia de substituţie fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcţiei glandelor suprarenale şi a concentraţiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a hipofizei.

După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei hipofizare şi a concentraţiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituţiei cu insulină.

• Erupţii cutanate mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupţiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupţiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupţiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

• Alte reacţii adverse mediate imun

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism şi sindrom miastenic. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice, au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.

• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii

inacceptabile.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulţi.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic

• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)

• Insuficienţă hepatică severă*)

• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

---

*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei.

Sunt permise excepţii justificate.

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

• Vă fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepatoprotectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru

monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• Pneumonită mediată imun.

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

• Reacţii adverse cutanate mediate imun.

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală.

Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

• Alte reacţii adverse mediate imun.

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol

• Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulţi.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)

• Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic

• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)

• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)

• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)

• Insuficienţa hepatică severă*)

• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în

doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei.

Sunt permise excepţii justificate.

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient. Grupe speciale de pacienţi

• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.

• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepatoprotectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

• Reacţii adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală.

Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

• Alte reacţii adverse mediate imun

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii

severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol

• Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog

4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie

I. INDICAŢII

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

• pacienţi adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. TRATAMENT:

Tratamentul cu nivolumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

• 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute

Ajustări ale dozei:

• NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

• Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individual

Reacţia adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătăţirea modificărilor radiologice şi până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 şi 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creştere de grad 2 a concentraţiei plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul iniţial al valorilor testelor de laborator şi până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creştere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită şi disfuncţie renală mediată imun	Creştere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul iniţial şi până la încheierea corticoterapiei
	Creştere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamaţiei acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituţie hormonală în condiţiile absenţei simptomelor
	insuficienţă suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	
	Hipotiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
	insuficienţă suprarenaliană grad 3 sau 4	
	Diabet zaharat grad 4	
Erupţii cutanate mediate imun	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Rash cutanat grad 4	şi până la încheierea corticoterapiei
	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacţii adverse mediate imun	Grad 3 (prima apariţie)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Miocardita grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistenţa grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

• În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor,

după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.

• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.

• La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Mod de administrare:

• Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.

• NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

• Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 µm.

• Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentraţie minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

• Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

- Examen clinic
- Hemoleucograma
- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
- Examene imagistice

• În timpul şi după terminarea tratamentului:

- Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACŢII ADVERSE:

a. Reacţii adverse mediate imun:

În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

• Pneumonită mediată imun.

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Colită mediată imun.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Hepatită mediată imun.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• Endocrinopatii mediate imun.

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat şi cetoacidoză diabetică.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond.

Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

• Erupţii cutanate mediate imun.

Trebuie manifestată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

• Alte reacţii adverse mediate imun: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita şi rabdomioliza).

b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.

• În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

• Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.

VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:

• S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.

• Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.

• Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

• La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

• Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.

• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu

0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
• Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:
Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)
Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere
• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
• Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
• Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere
• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
• Pacienta însărcinată sau care alăptează
Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
• Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
• Pacienţii cu carcinom nazofaringian - pot beneficia de nivolumab după eşecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), dacă medicul curant apreciază că beneficiile depăşesc riscurile asociate cu o condiţie care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluşi la înrolarea în trial clinic pacienţii cu carcinom nazofaringian)
• Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)
• Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
• Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
• Insuficienţa hepatică severă*)
• Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

_____
*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenţa după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament
Evaluare pre-terapeutică
• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
• Confirmarea histologică a diagnosticului
• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant
Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate
• Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
• Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.
Grupe speciale de pacienţi
• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).
Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare
• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepatoprotectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
• Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

• Reacţii adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală.

Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

• Alte reacţii adverse mediate imun

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
• Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCŢIUNE ESO-GASTRICĂ - tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie şi intervenţie chirurgicală

I. Indicaţii

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncţiune eso-gastrică, la pacienţii adulţi care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pentru această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta cel puţin 18 ani,
• Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncţiunii eso-gastrice sau esofagian
• Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenţie chirurgicală radicală (rezecţie completă).
• **Stadiul II definit prin**:
  o IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
  o IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
  o **Stadiu III definit prin**:
  o IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
  o IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
  o IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
• **Categoriile T şi N fiind definite astfel**:
  o T1 tumora limitată la mucoasa şi submucoasa stomacului.
    - T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
    - T1b tumora invadează submucoasa
  o T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
  o T3 tumora invadează seroasa stomacului
  o T4 tumora a depăşit seroasa stomacului şi este împărţită în T4a şi T4b:

- T4a tumora a depăşit seroasa stomacului
- T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.

o N0 nu există ganglioni limfatici invadaţi.
o N1 - 1 - 2 ganglioni limfatici regionali invadaţi.
o N2 - 3 - 6 ganglioni limfatici regionali invadaţi.
o N3 este împărţit în N3a şi N3b:
- N3a - 7 - 15 ganglioni limfatici regionali invadaţi.
- N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadaţi.

• **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele staţii ganglionare:
o **Inferior (dreapta) gastrici**,
- Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric şi infrapiloric), Pancreatico-duodenali

o **Splenici**
- Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici

o **Superior (stânga) gastric**
- Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni

o **Perigastric, NOS**
o **Celiaci**
o **Hepatici**

• **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele staţii ganglionare:
Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică
• Pacienţii eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic - clinic şi imagistic, loco-regional şi la distanţă şi:
o Intervenţie chirurgicală radicala - rezecţie R0: minim 1 mm de marginile de rezecţie proximală, distală sau circumferenţială.
o Boală patologică reziduală (absenţa unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii şi a ganglionilor limfatici cel puţin ypT1 şi/sau ypN1 în piesele de rezecţie
• Scor de performanţă ECOG de 0 sau 1
• Intervenţia chirurgicală (rezecţie completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de iniţierea tratamentului adjuvant cu nivolaumab

III. Criterii de excludere
• Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
• **Contraindicaţii**: Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
• **Contraindicaţii relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
1. Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab*)
2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică*)
4. Insuficienţa hepatică severă*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)
Pacienţii cu scor iniţial de performanţă ECOG ≥ 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenţia chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometastatică), boală autoimună activă sau afecţiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus - punctele 1-5) au fost excluşi din studiul clinic de înregistrare pentru această indicaţie. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament
Evaluare pre-terapeutică
• Evaluare clinică, imagistică şi endoscopică pentru certificarea stadiului afecţiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică şi endoscopică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absenţa semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 - 8 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
• Confirmarea histologică a diagnosticului
• Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant
Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate
• Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (şi secvenţialitate):
o Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos, **pentru primele 16 săptămâni**, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.
o Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni
• Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg
• Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicaţie, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absenţa recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.
Grupe speciale de pacienţi
• Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
• Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
• Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
• Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
• Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).
Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare
• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
• În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
• Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
• Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

• Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

• Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepatoprotectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

• Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

• Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

• Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

• Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

• Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

• Reacţii adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală.

Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

• Alte reacţii adverse mediate imun

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

• Reacţii legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.

• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.

• Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

1. CANCERUL PULMONAR

I. Indicaţii

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PDL1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR şi ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

2. În asociere cu pemetrexed şi chimioterapie pe baza de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.

3. În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere

• în **monoterapie**: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic şi PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50% confirmat, efectuat printr-o testare validată

• **În asociere cu Pemetrexed şi chimioterapie pe baza de săruri de platină** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non epidermoid metastatic, în absenta mutaţiilor EGFR sau ALK şi independent de scorul PD-L1.

- Pacienţii aflaţi în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu **expresia PDL 1 ≥ 50%**, sunt eligibili, în egala măsura, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât şi pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparaţie directa între cele două strategii; datele individuale prezentate nu

arată diferenţe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacităţii).

- Alegerea tratamentului la aceşti pacienţi trebuie să fie ghidată de profilul de siguranţă, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia

• **În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel**, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non- small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţii

• sarcină şi alăptare

• mutaţii prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR şi ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

• **În cazul următoarelor situaţii**: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, **după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului IV

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

Doza:

• **Doza recomandată de pembrolizumab** la adulţi este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**, atât în monoterapie, cât şi în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.

• **Protocoalele de chimioterapie** asociate **(pemetrexed + sare de platină sau paclitaxel/nabpaclitaxel + carboplatin)** sunt cele standard **(ca doze şi ritm de administrare)**

Pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). **La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii**. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată în** decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv în** cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi

• **Insuficienţă renală**

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

• **Insuficienţă hepatică**

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

• Consideraţii generale

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacţii adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacţiile adverse severe, s-au remis după iniţierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacţiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile şi gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susţinere. Reacţiile adverse mediate imun au apărut şi după ultima doză de pembrolizumab. Reacţiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariţia de reacţii adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă şi trebuie administraţi corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei şi continuată timp de cel puţin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată, dacă reacţia adversă revine la gradul ≤ 1 iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun cu toxicitate de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituţie hormonală.

• Pneumonită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• Colită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariţiei colitei de grad 2 sau 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat

în consideraţie riscul potenţial de perforaţie gastro-intestinală.

• Hepatită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a simptomelor de hepatită şi trebuie excluse alte cauze. Trebuie administraţi corticosteroizi: doză iniţială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1 - 2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcţie de severitatea creşterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

• Nefrită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncţie renală. Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcţie de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

• Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism şi hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituţie hormonală pe termen lung. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism şi insuficienţă secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienţei corticosuprarenaliene secundare trebuie administraţi corticosteroizi iar în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală. În cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituţie hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituţie corespunzător. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obţinerea controlului metabolic. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab şi fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1. Dacă este necesar, la pacienţii cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituţie hormonală corespunzător.

• Alte reacţii adverse mediate imun

Următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe şi letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piaţă: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barre, sindrom miastenic, anemie hemolitică şi crize convulsive parţiale apărute la pacienţii cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

• Reacţii asociate administrării intravenoase

În cazul reacţiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice, ca premedicaţie. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice şi clinice) în **absenţa beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)** cât şi în cazul **primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) -** pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• **Decizia medicului** sau **a pacientului**

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN

I. Indicaţii

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi şi adolescenţi:

Indicaţia 1 - monoterapie pentru tratamentul adulţilor şi adolescenţilor cu vârsta de 12 ani şi peste, cu melanom avansat (nerezecabil şi metastatic)

Indicaţia 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulţilor şi adolescenţilor cu vârsta de 12 ani şi peste cu melanom stadiul IIB, IIC sau III, la care s-a efectuat rezecţie completă.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru indicaţia 1:

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 12 ani

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală

• Status de performanţă ECOG 0-2* (*vezi observaţia de mai jos)

• Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)* (*vezi observaţia de mai jos)

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicaţia 2 - (pacienţi cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):

• pacienţi cu vârsta mai mare de 12 ani

• Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)

• Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab

• Status de performanţă ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcină şi alăptare

• Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

*** În cazul următoarelor situaţii**: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament

imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, **după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant considera că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicaţii):

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare clinică şi imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecţiunii şi încadrarea într-una dintre indicaţii)

• Evaluare biologică - care va conţine analizele recomandate de către medicul curant (în funcţie de starea pacientului şi de posibilele co-morbidităţi existente)

Doza şi mod de administrare:

Doza recomandată pentru pacienţii adulţi este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** în doză de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

Doza recomandată în monoterapie la pacienţii adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste cu melanom, este de 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru **indicaţia 1**, pacienţilor trebuie să li se administreze Pembrolizumab până **la progresia bolii** sau **până la apariţia toxicităţii inacceptabile**.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral - "falsă progresie"). La pacienţii stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt - 4 - 12 săptămâni, în funcţie de posibilităţile tehnice locale şi de evoluţia clinică a pacientului).

Pentru **indicaţia 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat până **la recurenţa bolii** sau până **la apariţia toxicităţii inacceptabile** sau **pentru o durată de până la un an**.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab. După iniţierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizaţi corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată în** decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv în** cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic, în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi, respectiv, la cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicaţii):

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

• Evaluare biologica: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice şi clinice) în **absenta beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)** cât şi în cazul **primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) -** pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (**indicaţia 2**) **se va opri după 12 luni**, în absenţa progresiei bolii sau a toxicităţii inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).

• **Decizia medicului** sau **a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulţi.

Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste.

3. CARCINOAME UROTELIALE

I. Indicaţie

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). Observaţie: se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizările la nivelul bazinetului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Carcinom urotelial avansat local şi/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic şi tratat anterior pentru această indicaţie, cu un regim pe bază de săruri de platină

• Sunt eligibili pacienţi care beneficiază/au beneficiat de chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă cu un regim pe bază de săruri de platină şi care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.

• Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional şi la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală

• Status de performanţă ECOG 0-2

• Este permisă prezenta **metastazelor cerebrale**, cu condiţia ca acestea să fie **tratate şi stabile**, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcină şi alăptare

• **În cazul următoarelor situaţii**: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, **după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare clinică şi imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecţiunii)

• Evaluare biologică - care va conţine analizele recomandate de către medicul curant (în funcţie de starea pacientului şi de posibilele co-morbidităţi existente)

Doza şi mod de administrare:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulţi este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

Durata tratamentului:

Pacienţilor trebuie să li se administreze pembrolizumab până la **progresia bolii** sau până la **apariţia toxicităţii inacceptabile**. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic cu dovezi iniţiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după iniţierea administrării pembrolizumab pot fi utilizaţi corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată în** decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv în** cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţa renală

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară/moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţa hepatică

Nu au fost diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată/severă.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

• Evaluare biologica: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice şi clinice) în **absenţa beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)** cât şi în cazul **primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) -** pot exista excepţii de la aceasta regula, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• **Decizia medicului** sau **a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)

I. Indicaţii

Tratamentul pacienţilor adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 3 ani şi peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eşec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opţiune de tratament-monoterapie.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament

- vârsta peste 3 ani
- pacienţi cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar:

• la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eşuat

sau

• care nu sunt eligibili pentru transplant în condiţiile eşecului tratamentului la puţin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament:

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată

a) pacienţi adulţi

• 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**

• 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

b) Copii şi adolescenţi cu vârsta de 3 ani şi peste

• 2 mg/kg greutate corporală (GC) (pană la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni,

administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute

c) Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienţilor trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Modificarea dozei

• NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

• poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacţii adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradele 3 sau 4 sau recurenţă de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4 sau recurenţă de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinină > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinină > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficienţă suprarenală grad 2 Hipofizită	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituţie hormonală
	Insuficienţă suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Pentru pacienţii cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care este controlată cu tratament de substituţie hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creşteri de gradul 2 ale valorilor iniţiale ale AST sau ALT, hepatită cu creşteri ale AST sau ALT ≥ 50% şi durata ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacţii adverse mediate imun	În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3) Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barre gradele 3 sau 4 Gradul 4 sau recurenţă de gradul 3	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1* Se întrerupe definitiv tratamentul Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

• Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranţa reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienţii care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepţia cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienţii cu LHc, în cazul toxicităţii hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

V. Monitorizarea tratamentului

• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

- Examen clinic
- Hemoleucograma
- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
- Examene imagistice

• În timpul şi după terminarea tratamentului:

- Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumab.
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacţii adverse

Reacţii adverse mediate imun

- majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile şi gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susţinere
- pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.
- după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
- la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacţia adversă rămâne la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun, şi în cazul oricărei reacţii adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituţie hormonală.

• Pneumonită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administraţi corticosteroizi (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• Colită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administraţi corticosteroizi (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariţiei colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenţei de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potenţial de perforaţie gastro-intestinală.

• Hepatită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administraţi corticosteroizi: doză iniţială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1 - 2 mg/kg şi zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor şi, în funcţie de severitatea creşterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

• Nefrită mediată imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncţie renală.

Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg şi zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) şi, în funcţie de severitatea creşterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

• Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficienţă suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism şi hipertiroidism.

În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituţie hormonală pe termen lung.

- insuficienţă suprarenală (primară şi secundară); hipofizită

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală şi hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienţei suprarenale trebuie administraţi corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituţie hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienţei suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcţia hipofizară şi valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituţie corespunzător.

- diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

- tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism şi tiroidită

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie fără întreruperea tratamentului şi fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1.

Funcţia tiroidiană şi valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituţie hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienţii cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

Reacţii adverse cutanate mediate imun

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe şi trebuie excluse alte cauze.

În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacţiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacţiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administraţi corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament.

În cazul în care se confirmă apariţia SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

Alte reacţii adverse mediate imun: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barre, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză şi encefalită.

În funcţie de gradul de severitate şi tipul reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 şi trebuie administraţi corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barre de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Reacţii adverse legate de transplant

Complicaţii ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) şi boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienţii cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab. Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potenţiale ale TCSH şi a riscului posibil crescut de complicaţii asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariţia BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienţii care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariţie a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariţie a BGcG.

- Pentru subiecţii cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienţii care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eşecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi în condiţiile unei conduite medicale adecvate.

Reacţii legate de administrarea perfuziei.

La pacienţii cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacţii adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.

În cazul reacţiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienţii cu reacţii adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice ca premedicaţie.

VII. Atenţionări şi precauţii

• Trebuie evitată utilizarea de **corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare** înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după iniţierea administrării pembrolizumab pot fi utilizaţi corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizaţi ca premedicaţie, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică şi/sau pentru a atenua reacţiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

• **Femeile cu potenţial fertil** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

• **Sarcina.** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potenţialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

• **Alăptarea.** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretaţi în laptele uman, riscul pentru nou-născuţi/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

• **Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.**

Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

La unii pacienţi, s-a raportat apariţia ameţelii şi fatigabilităţii după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI

I. Indicaţie

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină şi 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gatului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, Combined positive score) ≥ 1.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Diagnostic histopatologic de **carcinom scuamos**, cu **localizare în sfera ORL** (cap şi gât), **recurent/metastazat**, netratat anterior pentru aceasta indicaţie (**linia 1 pentru boala metastazată** sau **pentru boala recurenta după terapie multi-modală iniţială -** chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).

• Expresie tumorala **PD-L1** cu un **CPS ≥ 1**.

• Pacienţi la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptare

• **În cazul următoarelor situaţii**: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, **după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei (sunt permise excepţii justificate).

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab la adulţi este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

Protocoalele de chimioterapie asociate - chimioterapia pe bază de săruri de platină şi 5-fluorouracil (5-FU) **sunt cele standard** (ca doze şi ritm de administrare).

Pembrolizumab va fi administrat până la **progresia bolii** sau până la **apariţia toxicităţii inacceptabile**.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (intre 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată în** decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a

fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv în** cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată şi cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative clinic în ceea ce priveşte eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8 - 12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

• Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.

• Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacţii adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice şi clinice) în **absenta beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3)** cât şi în cazul **primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) -** pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• **Decizia medicului** sau **a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 149 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM

I. INDICAŢII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puţin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B şi cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare
- Pacienţii adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, CD19 pozitivă. Pacienţii cu LLA cu precursor de celulă B şi cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eşec la tratamentul cu cel puţin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) şi sa nu aibă opţiuni alternative de tratament
- Pacienţi adulţi cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%

III. CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (în timpul şi cel puţin 48 ore după încheierea tratamentului)

IV. TRATAMENT

- Tratamentul se iniţiază sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice
- La iniţierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 9 zile în cazul ciclului 1 şi pentru cel puţin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La iniţierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puţin primele 3 zile în cazul ciclului 1 şi primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- Pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puţin în primele 3 zile ale ciclului.
- La pacienţii cu antecedente/prezenţa unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabileşte pe baza toleranţei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudenţă deoarece s-au înregistrat cazuri de apariţie tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la iniţiere şi reiniţiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experienţă/spitalizare

Doze şi mod de administrare:

• LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată

- Pacienţii pot primi 2 cicluri de tratament
- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
- Pacienţii care au obţinut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare

o RC (remisiune completă): ≤ 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc şi neutrofile > 1.000/mmc)

o RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parţială): ≤ 5% blasti în măduva osoasă, fără semne de boală şi recuperare parţială a numărătorilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc şi neutrofile > 500/mmc)

- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcţie de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	Ciclul 1			Ciclurile ulterioare	
	Zilele 1 - 7	Zilele 8 - 28	Zilele 29 - 42	Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)	5 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 9 mcg/zi)	15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 28 mcg/zi)		15 mcg/m^2/zi în perfuzie continuă (a nu se depăşi 28 mcg/zi)	

• LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă

- MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de 10^{-4}. Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite
- Pacienţii trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducţie urmat de pană la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare

- Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
- Majoritatea pacienţilor răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire hematologică şi/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului şi a riscurilor potenţiale asociate.

Doza recomandată (la pacienţii cu o greutate corporala de minim 45 kg) este în funcţie de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducţie Ciclul 1	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Consolidare ciclurile 2 - 4	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament

• LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut

- Pacienţilor copii şi adolescenţi cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomab după inducţie şi 2 cure de chimioterapie de consolidare. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă.

Un ciclu de consolidare	Greutatea pacienţilor mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	Greutatea pacienţilor mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)
Zilele 1 - 28	28 mcg/zi	15 mcg/m^2/zi (a nu se depăşi 28 mcg/zi)

• Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

- La adulţi LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea iniţierii fiecărui ciclu terapeutic
- La copii şi adolescenţi: 10 mg/m^2 dexametazonă (a nu se depăşi 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 pană la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m^2 dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).
- La adulţi cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă: 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de iniţierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomab
- Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic
- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea şi în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

• Tratamentul pre-faza pentru pacienţii cu masă tumorală mare (blasti leucemici ≥ 50 în măduva osoasă sau > 15.000/mmc în sângele periferic):

- Dexametazonă (a nu se depăşi 24 mg/zi)

• Ajustarea dozelor

- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariţiei unor toxicităţi severe (grad 3) sau ameninţătoare de viaţă (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creşterea valorilor enzimelor hepatice şi oricare alte toxicităţi relevante clinic.
- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depăşeşte 7 zile, se continuă acelaşi ciclu pană la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte şi după întreruperea tratamentului
- Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou
- Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatomomab (excepţie cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea ≥ 45 kg	Recomandare pentru pacienţi cu greutatea < 45 kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare şi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reiniţiere, se administrează premedicaţie cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor) şi pentru cel puţin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m^2/zi, sau dacă rezolvarea toxicităţii durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creşterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi. Se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacţii adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (uşor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (uşor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m^2/zi; se escaladează la 15 mcg/m^2/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul

*) Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.

Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viaţa pacientului.

• Mod de administrare:

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea şi prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP
- Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de pană la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conţină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.
- Doza terapeutică la adulţi de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m^2/zi sau 15 mcg/m^2/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantităţi totale de 250 ml de soluţie de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

o 10 ml/oră pentru durata de 24 ore

o 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore

o 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
o 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore
V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII
• Siguranţa şi eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.
• Evenimente neurologice
- au fost observate după iniţierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conştienţă, confuzie şi dezorientare, tulburări de coordonare şi echilibru, etc.
- timpul median de apariţie a fost de 9 zile de la iniţierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
- rata mai mare de apariţie la vârstnici
- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului şi monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariţiei unor semne sau simptome neurologice
• Infecţii.
- La pacienţii cărora li s-a administrat blinatomomab, s-au observat infecţii grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecţii oportuniste şi infecţii la nivelul locului de cateter) unele letale; incidenţa mai mare la pacienţii cu status de performanţă ECOG ≥ 2.
- Monitorizarea atentă şi tratament prompt
• Sindromul de eliberare de citokine
- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de cytokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creşterea bilirubinei totale, greaţă
- Timpul mediu de debut a fost de 2 zile
- Monitorizare atentă
• Reacţiile de perfuzie
- În general rapide, apărând în 48 ore după iniţierea perfuziei
- Unii - apariţie întârziată sau în ciclurile ulterioare
- Monitorizare atentă, în special în timpul iniţierii primului şi al doilea ciclu de tratament
• Sindromul de liză tumorală
- Poate fi ameninţător de viaţă
- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă şi terapie uricozurică) şi monitorizare atentă a funcţiei renale şi a balanţei hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie
• Imunizări
- Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puţin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului şi până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament
- Datorită potenţialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuţi ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuţii trebuie monitorizaţi pentru scăderea numărului de celule B şi vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale
VI. PRESCRIPTORI:
Iniţierea tratamentului la adulţi se face de către medicii din specialitatea hematologie.
Continuarea tratamentului la adulţi se face de către medicul hematolog.
Iniţierea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.
Continuarea tratamentului la copii şi adolescenţi < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competenţă în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM

I. Indicaţii:
A. Cancer gastric
1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină.
2. Monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociaţie cu paclitaxel nu este adecvat

B. Cancer hepatocelular
În monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost trataţi anterior cu Sorafenib.

C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutaţii activatoare EGFR
Ramucirumab în combinaţie cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutaţii activatoare ale receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR)

D. Cancer pulmonar fără celule mici
Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

II. Stadializarea afecţiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fără celule mici metastatic care prezintă mutaţii activatoare EGFR/cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

III. Criterii de includere:
1. Pacienţi cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină şi/sau fluoropirimidină
2. Pacienţi cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost trataţi anterior cu Sorafenib
3. Pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul metastatic care prezintă mutaţii EGFR
4. Pacienţi cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină
5. Vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare
A. Cancer gastric
Tratament de linia a II-a în combinaţie cu paclitaxel
Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienţilor trebuie să li se efectueze hemograma completă şi biochimia sangvină în vederea evaluării funcţiei hepatice.
Tratament de linia a II-a în monoterapie
Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.
Se recomandă premedicaţie cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de

fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicaţia trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă un pacient prezintă o a doua reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicaţie cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol şi dexametazonă.

B. Carcinom hepatocelular metastatic

Tratament de linia a II în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienţii cu CHC ar trebui selectaţi pe baza concentraţiei de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutaţii activatoare EGFR

Tratament de linia I în combinaţie cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinaţie cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutaţiei EGFR ar trebui determinat înainte de iniţierea tratamentului cu ramucirumab şi erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza şi modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard - prevăzute în protocolul acestui produs.

D. Cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

Tratament de linia a II în combinaţie cu docetaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile înainte de perfuzia cu docetaxel. Dacă prima perfuzie este tolerată, toate perfuziile ulterioare cu ramucirumab pot fi administrate în decurs de 30 de minute

V. Criterii de excludere din tratament

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• La pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavităţi la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

VI. Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinaţie cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

	Criterii
Neutrofile	**Ziua 1**: ≥ 1,5 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15**: ≥ 1,0 x 10^9/L
Trombocite	**Ziua 1**: ≥ 100 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15:** ≥ 75 x 10^9/L
Bilirubină	≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	**Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Pentru administrarea în combinaţie cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel

	Criterii
Neutrofile	**Ziua 1**: ≥ 1,5 x 10^9/L
Trombocite	**Ziua 1**: ≥ 100 x 10^9/L
Bilirubină	≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	**Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN

Modificarea dozelor:

1. Reacţii asociate administrării în perfuzie: În cazul reacţiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%

2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienţilor trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB şi tratată în funcţie de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obţinerea controlului medicamentos al TA

3. Proteinurie: Pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării apariţiei sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este ≥ 2+ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza iniţială RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situaţii: proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic

În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiţii de siguranţă cu terapie antihipertensivă la pacienţii la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever la pacienţii la care survin perforaţii gastro-intestinale în cazul apariţiei sângerărilor de grad 3 sau 4 dacă apar fistule spontane dacă apar reacţii asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4 progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puţin 4 săptămâni înainte de o intervenţie chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicaţii ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

I. INDICAŢII:

- Mielomul Multiplu (MM)
- Amiloidoza cu lanţuri uşoare (AL)

II. CRITERII DE INCLUDERE

Mielom Multiplu (MM)

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant şi refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator şi care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
- În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă sau cu bortezomib şi dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puţin un tratament anterior.
- În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu pomalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puţin un tratament anterior conţinând un inhibitor de proteazom şi lenalidomidă şi care

au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puţin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă şi un inhibitor proteazom şi care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament - doar DARATUMUMABUM s.c.

- În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate

Amiloiodoza cu lanţuri uşoare

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu amiloidoză sistemică cu lanţuri uşoare (AL) nou diagnosticată - doar DARATUMUMABUM s.c..

CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina şi alăptarea.
- infecţia activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienţi cu afecţiuni ereditare de intoleranţă la fructoză

II. TRATAMENT

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluţie perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluţie injectabilă. Soluţia perfuzabilă se pregăteşte respectând tehnica aseptică, conform instrucţiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumab, soluţie injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase şi trebuie administrat numai prin injecţie subcutanată, folosind dozele specificate şi trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătăţii, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) şi doza adecvată, conform prescripţiei.

Pentru pacienţii cărora în prezent li se administrează daratumamab intravenos, soluţia injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Înaintea iniţierii tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecţiei cu VHB. La pacienţii care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit şi trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecţionist specializat în tratamentul infecţiei cu VHB.

Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienţii în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecţionist.

Doza recomandată este de:

a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluţie perfuzabilă

b. 1800 mg pentru soluţie injectabilă cu administrare subcutanată

Schema de administrare:

Mielom multiplu

1. Mielom multiplu recent diagnosticat

A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7 - 54[a])	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii[b])	la interval de patru săptămâni

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.

[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55.

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

Melfalan 9 mg/m^2 şi prednison 60 mg/m^2 se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1 - 9).

B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienţilor nou diagnosticaţi şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducţie	Săptămânile 1 - 8 Săptămânile 9 - 16[a])	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprire pentru chimioterapie în doză mare şi TACS		
Consolidare	Săptămânile 1 - 8[b])	la interval de două săptămâni

a) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS.

Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m^2 de arie a suprafeţei corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament de inducţie repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1 - 4) şi două cicluri de consolidare (ciclurile 5 şi 6) în urma TACS după ciclul 4.

Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în şase cicluri cu bortezomib.

Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 şi 23 din ciclurile 1 şi 2 şi în doze de 40 mg în zilele 1 - 2 şi de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3 - 4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 şi 6

C. Daratumumab în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem

Săptămâni	**Schemă**
Săptămânile 1 - 8 Săptămânile 9 - 24[a])	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 progresia bolii[b])	la interval de patru săptămâni

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1 - 21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienţii cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

2. Mielom multiplu recidivant/refractor

A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

Săptămâni	**Schemă**

Săptămânile 1 - 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24[a])	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b])	la interval de patru săptămâni

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.
[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)
Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienţii cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) < 18,5)

B. Daratumumab în asociere cu pomalidomida şi dexametazona (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluţie injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3 - 5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24[a])	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b])	la interval de patru săptămâni

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.
[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienţii cu vârsta >75 ani).
În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienţii trataţi cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrată ca medicament înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată

C. Daratumumab în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10 - 24[a])	la interval de două săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[b])	la interval de patru săptămâni

[a]) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.
[b]) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Bortezomib se administrează prin injecţie subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m^2 de suprafaţă corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 şi 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.
Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienţii cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranţă anterioară la administrarea de steroizi

Amiloidoza cu lanţuri uşoare (AL)

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă şi dexametazonă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)[a])

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluţie injectabilă administrată subcutanat pe durata a aprox. 3 - 5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare

[a]) În studiul clinic, daratumumabum a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9- 24[b])	la două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii[c])	la patru săptămâni

[b]) Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9.
[c]) Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25.

Bortezomib (SC; 1,3 mg/m^2 de arie a suprafeţei corporale), **ciclofosfamidă** (administrată oral sau IV; 300 mg/m^2 de arie a suprafeţei corporale; doză maximă 500 mg) şi **dexametazonă** (administrată oral sau IV; 40 mg sau o doză redusă de 20 mg pentru pacienţii cu vârsta >70 ani sau cu un indice de masă corporală [IMC] <18,5 sau cei care au hipervolemie, diabet zaharat insuficient controlat sau intoleranţă anterioară la administrarea de steroizi) **au fost administrate săptămânal în zilele 1, 8, 15 şi 22** din ciclurile repetate cu durata de 28 de zile [4 săptămâni].
În zilele de administrare a daratumumabum, doza de dexametazonă de 20 mg s-a administrat ca medicament înaintea injecţiei, iar restul s-a administrat în următoarea zi după administrarea daratumumabum.

3. Mod administrare

Rate de perfuzare daratumumab soluţie perfuzabilă
După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare iniţială prezentată în tabelul de mai jos. Creşterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie.

	Volum după diluare	Rata de perfuzare iniţială (prima oră)	Creşteri ale ratei de perfuzare[a])	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1				
Opţiunea 1 (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1.000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Opţiunea 2 (perfuzie în doză divizată)				
Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)[b])	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)[c])	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

[a]) Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).
[b]) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.
[c]) Se va utiliza o rată iniţială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii.

Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie

Administrare daratumumab soluţie injectabilă subcutanată

- Injectaţi 15 ml daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în ţesutul subcutanat al abdomenului, la o distanţă de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3 - 5 minute. Nu injectaţi daratumumab soluţie injectabilă subcutanată în alte părţi ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.
- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecţie la alta
- Daratumumab soluţie injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roşie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu ţesut cicatrizat
- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluţie injectabilă subcutanată, nu administraţi altă medicaţie subcutanat în acelaşi loc în care a fost administrat daratumumabum.

4. Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:

a. Medicaţie administrată înaintea perfuziei sau injecţiei subcutanate.

Pentru a reduce riscul reacţiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienţilor cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecţie de daratumumab:

Corticosteroid (cu acţiune prelungită sau intermediară)

- **Monoterapie:**

• Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecţie, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.

- **Tratament asociat:**

• Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecţie cu daratumumab.

• Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.

• Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicaţie în zilele în care se administrează perfuzia sau injecţia cu daratumumab

• În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)

• Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 şi 1000 mg).

• Antihistaminice (difenhidramină între 25 şi 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

b. Medicaţie administrată după perfuzie sau injecţie subcutanată.

Medicaţia administrată după perfuzie sau injecţie are rolul de a reduce riscul reacţiilor întârziate legate de perfuzie (RLP)şi se administrează astfel:

- **Monoterapie:**

• În prima şi a doua zi după toate perfuziile sau injecţiile, trebuie să se administreze pacienţilor corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acţiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

- **Tratament asociat:**

• Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecţia cu daratumumab

• Totuşi, dacă în prima zi după perfuzia sau injecţia cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicaţii administrate după perfuzie să nu mai fie necesare

• Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecţii subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecţie (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă la pacienţii cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicaţii post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă şi lungă de acţiune, precum şi corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii sau injecţii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

5. Modificarea dozelor.

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

6. Omiterea unei (unor) doze.

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.

IV. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.

A. Reacţiile legate de perfuzie (RLP)

a) concentrat pentru soluţie perfuzabilă

- raportate la aproximativ jumătate din toţi pacienţii trataţi cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian şi edem pulmonar.
- pacienţii trebuie monitorizaţi pe întreaga durată a perfuziei şi în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacţiilor legate de perfuzie:

• înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicaţie pentru reducerea riscului de RLP.

• în cazul apariţiei RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat şi se vor trata simptomele.

• managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:

o **Grad 1 - 2** (uşoare până la moderate): După ce simptomele reacţiei dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.

o **Gradul 3** (severe): După ce simptomele reacţiei dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacţia. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creşterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariţiei simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariţie a unei reacţii legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.

o **Gradul 4** (cu potenţial letal): Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

b) soluţie injectabilă subcutanată

- Majoritatea RLP s-au produs după prima injecţie şi au fost de gradul 1 - 2. RLP la injecţii ulterioare s-au constatat la mai puţin de 1% dintre pacienţi
- Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecţiei cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 şi 83 ore).
- Semnele şi simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritaţie faringiană, rinită alergică, respiraţie şuierată şi pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greaţă şi hipotensiune arterială. Au apărut şi unele reacţii severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială şi tahicardie
- Înaintea tratamentului, pacienţilor trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice şi corticosteroizi şi să li se ofere monitorizare şi consiliere privind RLP, în special în timpul şi după prima şi a doua injecţie
- Dacă apare o reacţie anafilactică sau cu potenţial letal (Gradul 4), trebuie iniţiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgenţă. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat şi definitive
- Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecţia cu daratumumab

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea

oricărui semn de infecţie.

C. Interferenţa cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):

Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine şi a Rh-ului.

Pacienţilor trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul şi fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înştiinţat centrul de transfuzii de sânge despre această interferenţă cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgenţă, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilităţii încrucişate.

C. Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât şi prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferenţă poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienţii cu mielom cu proteină IgG kappa.

D. Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul şi timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

E. Sarcina.

Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potenţiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.

F. Alăptarea.

Nu se cunoaşte efectul daratumumab asupra nou-născuţilor/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi de beneficiul tratamentului pentru mamă.

REACŢII ADVERSE

- **Infecţii:** pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; gripă
- **Tulburări hematologice şi limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- **Tulburări cardiace:** fibrilaţie atrială
- **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greaţă; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**: fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacţii legate de perfuzie**

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- Contraindicaţii conform RCP ciclofosfamidă:
• hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliţii săi sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi
• infecţii acute
• aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
• infecţie a tractului urinar
• toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
• obstrucţie a debitului urinar
• sarcină
• alăptare
• persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la aceşti pacienţi nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu şi risc
- Contraindicaţii legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:
- Hipersensibilitate la substanţa activă, bor sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Mielom Multiplu

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

Amiloidoza cu lanţuri uşoare (AL)

Se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului la tratament, conform Protocol de diagnostic şi tratament al amiloidozei sistemice tip lanţ uşor (AL)

Monitorizarea răspunsului la tratament:

- La 2 luni (după 2 cicluri): scăderea dFLC >50%
- După 4 - 6 cicluri sau în Z100 post autotransplant: scăderea dFLC < 40 mg/l

Evaluarea pacienţilor lunar în primul an şi atâta timp cât sunt în tratament. EFPP şi dozare FLC lunar (la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriţi următorii parametrii, de obicei la intervale de 3 luni:

- Troponina, NTproBNP
- Creatinina, Proteinuria/24 ore
- Teste hepatice
- ECG, Ecocardiografie

Criterii validate pentru evaluarea răspusului precoce (la 3 şi 6 luni de tratament):

1. **Răspuns hematologic:**

- Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice şi urinare negative + lanţuri uşoare libere
- (FLC) normale
- Very Good Parţial Response (VGPR): dFLC < 40 mg/dl
- Răspuns parţial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%
- Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L

2. **Răspuns cardiac:** scăderea NTproBNP cu > 30% şi cu > 300 ng/L
3. **Răspuns renal:** reducerea proteinuriei cu > 30% (urina/24 ore)
4. **Răspuns pe afectarea hepatică:** reducerea fosfatazei alcaline cu > 50% şi/sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm
5. **Răspuns pe afectarea neurologică**: îmbunătăţirea vitezelor de conducere (EMG)

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

Numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de bortezomib.

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este < 25000/µl sau în cazul asocierii cu prednison şi prednisone, dacă numărul de trombocite este ≤ 30000/µl.

Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite ≤ 30 x 10^9/l sau NAN ≤ 0,75 x 10^9/l într-o zi în care se administrează bortezomib (alta decât ziua 1).

În caz de toxicitate alta decât cea hematologică de Gradul ≥ 3 tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt până când simptomele toxicităţii s-au remis la Gradul 1 sau valoarea iniţială. Apoi, bortezomib poate fi reiniţiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m^2 la 1 mg/m^2, sau de la 1 mg/m^2 la 0,7 mg/m^2).

În caz de neuropatie Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 se recomandă întreruperea tratamentului cu bortezomib până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reiniţiază tratamentul cu bortezomib, se scade doza la 0,7 mg/m^2 o dată pe săptămână.

În caz de neuropatie Gradul 4 (consecinţe cu risc letal; se recomandă intervenţie imediată) şi/sau neuropatie vegetativă severă se întrerupe tratamentul cu bortezomib

VI. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 152, cod (L01XC26): DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN

I. Indicaţii:

INOTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- ca monoterapie pentru tratamentul adulţilor cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B, pozitive pentru CD22.
- ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eşuat.

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţi adulţi cu LAL recidivată sau refractară, cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.
- Pacienţi adulţi cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Ph+, recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puţin un ITK să fi eşuat.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Zaharoză, Polisorbat 80, Clorură de sodiu, Trometamină)
- Pacienţi care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
- Pacienţi cu boală hepatică gravă, în curs (ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

IV. Tratament:

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea terapiei pentru cancer şi într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.
- Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore. **NU** trebuie administrat sub formă de injecţie intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.
- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.

• Pentru pacienţii care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienţi care nu obţin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi) şi negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri.

• Pentru pacienţii care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toţi pacienţii care nu obţin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul.

DOZE:

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de INOTUZUMAB OZOGAMICIN pentru toţi pacienţii este de **1,8 mg/m^2 pe ciclu**, administrată ca 3 **doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m 2) şi 15 (0,5 mg/m^2)**.

Ciclul 1 are o durată de 3 săptămâni, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni, dacă pacientul obţine RC sau RCi şi/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată este de:

• **pentru pacienţii care obţin o RC/RCi**: **1,5 mg/m^2 pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) şi 15 (0,5 mg/m^2)** sau,

• **pentru pacienţii care nu obţin RC/RCi**: **1,8 mg/m^2** pe ciclu, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) şi 15 (0,5 mg/m^2)**

• Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

	Ziua 1	**Ziua 8**	**Ziua 15**
Schema de dozare pentru Ciclul 1			
Toţi pacienţii:			
Doza (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	21 de zile		
Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcţie de răspunsul la tratament			
Pacienţii care au obţinut RC sau RCi:			
Doza (mg/m^2)	0,5	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		
Pacienţii care nu au obţinut RC sau RCi:			
Doza (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile		

RC este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă şi absenţa blaştilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite ≥ 100 x 10^9/l şi număr absolut de neutrofile (NAN) ≥ 1 x 10^9/l) şi rezoluţia oricărei boli extramedulare.

RCi este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă şi absenţa blaştilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parţială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite < 100 x 10^9/l şi/sau NAN < 1 x 10^9/l) şi rezoluţia oricărei boli extramedulare.

- Recomandări premedicaţie:

• Pentru pacienţi cu limfoblaşti circulanţi, înainte de prima doză se recomandă citoreducţia cu o combinaţie de hidroxiuree, steroizi şi/sau vincristină, până la un număr de blaşti periferici ≤ 10000/mm^3.

• Se recomandă premedicaţia cu un corticosteroid, antipiretic şi antihistaminic înainte de doză

• Pentru pacienţi cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicaţie pentru reducerea nivelului de acid uric şi hidratarea. Pacienţii trebuie ţinuţi sub observaţie în timpul şi pentru cel

puţin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacţiilor legate de perfuzare.

Modificările dozei de INOTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Atenţionări:

La pacienţii cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat INOTUZUMAB OZOGAMICIN au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal BVO/SOS severă, care pune viaţa în pericol şi care, uneori, a fost letală. Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi pentru cel puţin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potenţialul debut al reacţiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii.

Dacă are loc o reacţie legată de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratamentul medical corespunzător. În funcţie de severitatea reacţiei legate de perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei sau administrarea de steroizi şi antihistaminice.

VI. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

1. Definiţia afecţiunii: cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

I. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienţi adulţi ale căror tumori exprimă **PD-L1 la ≥ 1%** dintre celulele tumorale şi a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuşi pe bază de platina

Această indicaţie se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala) şi face obiectul unui contract cost-volum.

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. status de performanţă ECOG 0-2
3. pacienţi diagnosticaţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la ≥ 1% (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuşi pe bază de platină

III. Criterii de excludere:

1. sarcina/alăptare
2. hipersensibilitate la substanţa(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienţi
3. insuficienta renala severa
4. pacienţi cu afecţiuni autoimune active*)
5. istoric de imunodeficienţă*)
6. istoric de reacţii adverse severe mediate imun*)
7. afecţiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepţia dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10 mg prednison zilnic)*)
8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecţie HIV, pacienţi care au fost vaccinaţi cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după iniţierea tratamentului cu durvalumab.*)

*) **Nota**: pentru criteriile 4 - 8, durvalumab poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depăşesc riscurile.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei şi radioterapiei)

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică şi imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigaţii va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologică - adaptat la fiecare pacient în parte, în funcţie de decizia medicului curant

Evaluare înainte de terapia de consolidare/întreţinere cu durvalumab

În vederea iniţierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecţiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parţială, boală stabilizată).

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariţiei **unui proces inflamator post-radioterapie** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).
- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenţie, având în vedere posibilitatea apariţiei unei **false progresii de boala**. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, după începerea tratamentului cu durvalumab.

Doza

Doza recomandată de durvalumab este **10 mg/kg,** administrată sub formă de **perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute** o dată la interval de **2 săptămâni sau 1.500 mg la interval de 4 săptămâni. Pacienţii cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie sa primească o doză calculată în funcţie de greutate,echivalentă cu IMFINZI 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie,până la creşterea greutăţii peste 30 kg.**

Durata tratamentului: până la **progresia bolii** sau **toxicitate** inacceptabilă, sau **maximum 12 luni**.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcţie de siguranţa individuală şi tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse şi de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacţiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 şi doza de corticosteroid a fost redusă la ≤10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu se cunoaşte efectul insuficienţei renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficienţă hepatică

Datele despre pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece nu este de aşteptat nicio diferenţă de expunere

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcţie de planul efectuat de către medicul curant.

- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologica: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Tratamentul cu durvalumab poate determina reacţii adverse mediate imun, care necesita o evaluare adecvata pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severităţii precum şi a atitudinii terapeutice.

Reacţie adversă	Severitate[a])	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva

Pneumonită mediată imun/boală pulmonară interstiţială	Grad 2	Se amână administrarea	Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST >3 - 5 x LSN şi/sau bilirubină totală >1,5 - 3 x LSN	Se amână administrarea	Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT >5 - ≤ 8 x LSN sau bilirubină totală > 3 -≤ 5 x LSN		
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x LSN sau bilirubină totală >5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	ALT sau AST > 3 x LSN şi bilirubină totală > 2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2 - 4	Se amână administrarea până la obţinerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2 - 4	Fără modificări	Iniţiaţi terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni aşa cum este indicat clinic
Insuficienţă corticosuprarenaliană sau hipofizită/hipopituitarism mediat imun	Grad 2 - 4	Se amână administrarea până la obţinerea stabilizării clinice	Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei şi terapie de substituţie hormonală aşa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2 - 4	Fără modificări	Iniţiaţi tratamentul cu insulină aşa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică > 1,5 - 3 x LSN sau valoarea iniţială	Se amână administrarea	Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică > 3 x valoarea iniţială sau > 3 - 6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică >6 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru > 1 săptămână	Se amână administrarea	Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea[b])	Iniţiaţi tratament cu prednison 2 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de orice reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea[c])	Iniţiaţi tratament cu prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacţii asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicaţie ca profilaxie a reacţiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Infecţii	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacţii adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea[d])	Consideraţi o doză iniţială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

[a]) Terminologia criteriilor pentru reacţii adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

[b]) Dacă nu apare o îmbunătăţire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeţi prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluţie (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie iniţiată şi continuată cel puţin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

[c]) Opriţi definitiv administrarea Durvalumab dacă reacţia adversă nu se ameliorează la ≤ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficienţă respiratorie.

[d]) Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficienţă respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic
- toxicitate inacceptabilă,
- după un tratament de maximum 12 luni
- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a **falsei progresii de boala**, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienţii stabili clinic cu dovezi iniţiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. Definiţia afecţiunii - Cancer bronhopulmonar cu celule mici

I. Indicaţia terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):

Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid şi sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienţii adulţi cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: "extensive-stage small cell lung cancer".

Această indicaţie se codifică la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaţionale a maladiilor

revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
3. pacienţi adulţi, diagnosticaţi cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netrataţi anterior (necesită confirmare histologică a bolii şi imagistică a stadiului avansat); pot fi incluşi în tratament pacienţi care au fost diagnosticaţi cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratate.
4. Pot beneficia de acest protocol pacienţii trataţi pentru stadiu incipient (limitat) de boala şi care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puţin 6 luni anterior diagnosticului recurentei bolii.

Nota: pot beneficia de durvalumabum pacienţii cu aceasta indicaţie, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de Oncologie şi nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina/alăptare
2. Hipersensibilitate la substanţa(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienţi

Contraindicaţii relative*):

1. pacienţii cu istoric de radioterapie a toracelui
2. pacienţi cu afecţiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
3. pacienţii cu istoric de imunodeficienţe primare active
4. istoric de reacţii adverse severe mediate imun
5. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepţia corticoterapiei în doza echivalenta 10 mg prednisone zilnic
6. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecţie HIV sau pacienţi care au fost vaccinaţi cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după iniţierea tratamentului cu durvalumabum

*) Nota: pentru situaţiile 1 - 6, în absenţa datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste grupe de pacienţi, după evaluarea atentă a raportului potenţial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică şi imagistică pentru stadializare (cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extins - ES-SCLC)
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

Doza şi mod de administrare

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg în combinaţie cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.

Pacienţii cu greutate corporală ≤ 30 kg trebuie să primească o doză în funcţie de greutate, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg în combinaţie cu chimioterapia, pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală creşte > 30 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoţită de deteriorare clinica şi/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcţie de siguranţa individuală şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse şi de tipul acesteia (mediată/nemediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament în funcţie de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacţiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤1 şi doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacţiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepţia anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu se cunoaşte efectul insuficienţei renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficienţă hepatică

Datele despre pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienţii cu insuficienţă hepatică, deoarece nu este de aşteptat nicio diferenţă de expunere

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenta beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant şi cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoţită de deteriorare clinica şi/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacţiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepţia anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM

1. CARCINOM CU CELULE MERKEL

I. Indicaţii

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

• Vârsta peste 18 ani
• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
• Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv local avansat, metastatic, recurent sau inoperabil.
• Avelumab poate fi utilizat în indicaţia menţionată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară).

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
• Insuficienţă renală severă
• Insuficienţă hepatică severă

*) Pacienţii cu următoarele afecţiuni au fost excluşi din studiile clinice:
- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);
- boală autoimună activă sau în antecedente;
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;
- transplant de organ;
- afecţiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecţie activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C.

_____

*) După o evaluare atentă a riscului potenţial asociat cu aceste condiţii, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale (observaţie similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab şi pembrolizumab).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de Avelumab în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienţii cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată şi cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:
• apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
• alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni
• necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.

Premedicaţie

Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacţie asociată perfuziei, premedicaţia pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
• În cazul apariţiei efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Management

Pacienţii care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar şi la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:
• Reacţii asociate perfuziei
• Pneumonită mediată imun
• Hepatită mediată imun
• Colită mediată imun
• Patologii endocrine mediate imun:
- Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
- Insuficienţă suprarenaliană
- Diabet zaharat de tip 1
• Nefrită şi disfuncţie renală mediate imun
• Alte reacţii severe adverse mediate imun:
- miocardită care a inclus cazuri letale,
- miozită,
- hipopituitarism,
- uveită,
- sindrom Guillain-Barre

Managementul acestor efecte secundare presupune:
- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc.)
- corticoterapia - metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc este tratamentul de elecţie pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituţie hormonală, etc.)

VII. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Avelumab la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezenţa progresiei radiologice la pacienţi care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
- apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni
- necesităţii terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.
• Toxicitate intolerabilă
• Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER RENAL

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienţi adulţi cu carcinom renal (CR) avansat.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

• carcinoam renal non-urotelial, confirmat histopatologic,
• boala netratată anterior
• stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boala
• vârsta > 18 ani

III. Criterii de excludere

• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
• ECOG mai mare de 2 (cu excepţia cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienţi cu ECOG mai mare de 2 – în opinia medicului curant)

* Pacienţii cu următoarele afecţiuni au fost excluşi din studiile clinice:
- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC)
- boală autoimună activă sau în antecedente
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani

- transplant de organ
- afecţiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecţie activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C

_____

*) După o evaluare atentă a riscului potenţial asociat cu aceste condiţii, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale (observaţie similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeaşi clasa terapeutica).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni şi doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicităţii.

Pentru informaţii privind dozele de axitinib, consultaţi informaţiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienţii cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată şi cu **deteriorare clinică semnificativă**, definită prin:

• apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
• alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni
• necesitatea terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale.

Premedicaţie

Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacţie asociată perfuziei, premedicaţia pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) şi / sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT)
• În cazul apariţiei efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare
• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

Managementul efectelor secundare presupune:

• amânarea sau întreruperea administrării dozelor de avelumab (dacă este necesar)
• consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
• corticoterapia – metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc (sau alt corticoid în doza echivalenta terapeutic) este tratamentul de elecţie pentru efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grd 3 sau 4)
• alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituţie hormonală, etc)

VII. Situaţii speciale – populaţii speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea avelumab la pacienţi cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Fertilitatea, sarcina

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului şi trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu avelumab şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

Nu se cunoaşte efectul avelumabului asupra fertilităţii la bărbaţi şi la femei.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Având în vedere că se cunoaşte faptul că anticorpii pot fi secretaţi în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari.

Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potenţialului de apariţie a unor reacţii adverse grave la copiii alăptaţi.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu avelumab în prezenţa progresiei radiologice la pacienţi care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
- apariţia unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanţă timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgenţă, de susţinere a funcţiilor vitale
• Toxicitate intolerabilă
• Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

3. CARCINOM UROTELIAL

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum):

Avelumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic, care nu au progresat după chimioterapia pe bază de platină.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

• vârsta > 18 ani
• carcinom urotelial avansat local sau metastazat, confirmat histologic
• sunt eligibili pacienţii care au prezentat răspuns complet, răspuns parţial sau boala stabilă, în urma administrării de 4-6 cicluri de chimioterapie, cu un regim pe baza de săruri de platina
• ECOG – 0-2

III. Criterii de excludere

• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
• în cazul următoarelor situaţii: metastaze active la nivelul SNC; status de performanţă ECOG > 2; infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstiţială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali; pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, **după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.**

IV. Doza şi mod de administrare:

Doza recomandată de avelumab este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Tratamentul se continuă pană la pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă. La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului pană la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât

mai devreme posibil (intre 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea avelumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

• Administrarea avelumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă revine la gradul ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Administrarea avelumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

Premedicaţie

Pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacţie infuzională, premedicaţia pentru dozele următoare este administrată la latitudinea medicului curant.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cât posibil la intervale de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant

• Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun:

În cazul reacţiilor adverse mediate imun este necesară consultarea ghidurilor specifice privind toxicitatea imuno-oncologică pentru gestionarea evenimentelor adverse.

VII. Situaţii speciale – populaţii speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Fertilitatea, sarcina

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului şi trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu avelumab şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab. Nu se cunoaşte efectul avelumabului asupra fertilităţii la bărbaţi şi la femei.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potenţialului de apariţie a unor reacţii adverse grave la copiii alăptaţi.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.

Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boala, prin instalarea unui
răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului

• Tratamentul cu Avelumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol – în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului

• Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

1. CARCINOMUL UROTELIAL

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:

• după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau

• la cei care nu sunt consideraţi eligibili pentru tratamentul cu cisplatin şi ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%*)

*) Pacienţii cu carcinom urotelial netrataţi anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.

I. Criterii de includere

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
- boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivată inoperabilă.
- status de performanţă ECOG 0 - 2
- pacienţi cu carcinom urotelial netrataţi anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezintă recidiva bolii în timpul sau în primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa de baza sau excipienţi
- Sarcina sau alăptare

Contraindicaţii relative

*) Insuficienţa hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cu boală pulmonară interstiţială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecţie HIV etc.

*) În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament

Doza şi mod de administrare

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza iniţială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

Durata tratamentului - până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Doze întârziate sau omise - dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se aşteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie

modificată pentru a menţine un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu şi cu acordul pacientului):

- În cazul toxicităţilor de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală
- În cazul recurenţei oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.
- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicităţii asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutica:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Monitorizarea răspunsului la tratament şi a toxicităţii:

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 şi maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4 - 8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - **în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului**
- Decizia medicului curant
- Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită şi ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg şi zi sau echivalent

Reacţii asociate perfuziei

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Alte reacţii adverse mediate imun: pancreatită, miocardită, nefrită, miozită, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barre semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi administraţi corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3 mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

VI. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)

A. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienţii cu NSCLC cu mutaţii ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

Acestă indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanţă ECOG 0-2
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienţii cu mutaţii activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutaţii.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcină sau alăptare

Contraindicaţii relative:

- Insuficienţa hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanţă ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată; pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifica pentru mutaţiile prezente EGFR - în funcţie de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediata imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4 mediata imun (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect

secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcţie de decizia medicului curant şi de posibilităţile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariţia beneficiului clinic
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti oncologie medicală.

B. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienţi adulţi. La pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutaţii EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eşecul terapiilor ţintite corespunzătoare

Acestă indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic şi imagistic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienţii cu mutaţii activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala "ALK pozitiva"), care au primit tratamente ţintite corespunzătoare pentru acest tip de mutaţii.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcină

Contraindicaţii relative*:

* Insuficienţa hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

_____

* În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament

Doza, secvenţialitatea, fazele (etapele) tratamentului:

Pe parcursul **fazei de inducţie**, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **urmată de** administrarea de **bevacizumab, paclitaxel** şi apoi de **carboplatină**. Ciclurile de tratament în faza de inducţie se repeta la interval de **trei săptămâni şi** se administrează **patru** sau **şase cicluri**.

Faza de inducţie este urmată de **faza de întreţinere** (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** urmat de administrarea de **bevacizumab,** ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

Evaluare pre-terapeutica:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - în funcţie de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienţii să fie trataţi cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologica iniţială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continuă tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologica a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant şi este recomandat dacă nu există progresie clinică (simptomatică).

Modificarea dozei:

NU se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie **amânată** şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptata (consimţită în scris) de către pacient.

Insuficienţă hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisă (recomandată) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienţi vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

Statusul de performanţă: Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţia de NSCLC

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (gradul 4 toxicitate). Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

C. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienţi adulţi, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) şi care nu prezintă NSCLC ALK pozitiv sau mutaţii EGFR

Acestă indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

1. Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanţă ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiul metastatic de boală.
5. Pacienţi cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI).

II. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcină sau alăptare.
3. Tratament sistemic anterior pentru stadiu avansat de boală.
4. Mutaţii prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

Contraindicaţii relative:

• Insuficienţa hepatică moderată sau severă

• Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanţă ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată; pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li sau administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutica:

• Confirmarea histologică a diagnosticului;

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de iniţierea imunoterapiei.

• Determinarea scorului PD-L1, statusul mutaţional ALK, EGFR.

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4 mediata imun (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

• Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcţie de decizia medicului curant şi de posibilităţile locale

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora

• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii în absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariţia beneficiului clinic

• Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.

• Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti oncologie medicală.

D. Indicaţie terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecţie completă şi chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienţii adulţi cu NSCLC, cu risc înalt de recurenţă, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥50% din CT şi care nu prezintă NSCLC ALK pozitiv sau mutaţii EGFR (cu durata limitata de tratament de 1 an)

Acestă indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

1. Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanţă ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II-IIIA de boală rezecată complet cu risc înalt de recurenţă (conform Anexei nr. 1)
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.
6. Pacienţi cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafaţa a ≥50% din CT.

II. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcină sau alăptare.
3. Mutaţii prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

Contraindicaţii relative:

• Insuficienţa hepatică moderată sau severă

• Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanţă ECOG > 2; infecţie cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienţi cu funcţie hematologică şi a organelor ţintă inadecvată; pacienţii cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• Confirmarea histologică a diagnosticului;

• Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor ce pot beneficia de intervenţie chirurgicală radicală;

• Evaluarea eligibilităţii pentru administrarea tratamentului pe bază de săruri de platină;

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii necesare

Doza:

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la recidiva bolii sau
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat sau
- până la 1 an.

oricare din situaţii intervine prima.

Modificarea dozei:

- Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurentei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4 mediata imun (cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienţi vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

• Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcţie de decizia medicului curant şi de posibilităţile locale

• Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora

• Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Întreruperea tratamentului datorită apariţiei posibilelor leziuni de boală la examenele imagistice, fără deteriorare simptomatică specifică bolii oncologice, va putea fi stabilită de către medicul curant după eliminarea posibilităţii diagnosticului unei false progresii de boală (după repetarea examenului imagistic respectiv la interval de 4 - 6 săptămâni)

• Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun care pune viaţa în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.

• Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii specialişti oncologie medicală

3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platină (carboplatin sau cisplatin) şi etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienţi adulţi.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcina

Contraindicaţii relative*:

* Insuficienţa hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.

_____

* În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) şi/sau funcţională - medicul curant va aprecia ce fel de investigaţii biologice/funcţionale şi/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Doza şi mod de administrare:

Pe parcursul fazei de inducţie, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 şi 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducţie este urmată de o fază de întreţinere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeaşi doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni. Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

Durata tratamentului: până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcţie de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţa renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant şi acceptata (consimţită în scris) de către pacient.

Insuficienţa hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant şi acceptată (consimţită în scris) de către pacient.

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienţi vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) > 2: pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicaţia de ES-SCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 şi maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul **cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat**, la pacienţi adulţi, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 ≥ 1% şi care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Acestă indicaţie se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere

- vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- Pacienţi cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic şi imunohistochimic prin absenţa factorului de creştere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen

(ER) şi a receptorului de progesteron (PR);
- Pacienţi cu statusul expresiei PD-L1 ≥1%.

II. Criterii de excludere
- Pacienţi care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcina

Contraindicaţii relative*:

* Insuficienţa hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecţiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienţi cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienţi cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

_____

* În absenţa datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauţie la aceste categorii de pacienţi după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică
- Evaluare imagistică prin care se arată stadiul avansat de boală
- Bilanţ biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc - vor fi stabilite de către medicul curant)

Doza şi mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg sau de 1200 mg, administrat prin perfuzie intravenoasă, **urmată** de administrarea a **nab-paclitaxel în doza de 100 mg/m²**. La fiecare **ciclu de 28 zile**, **Atezolizumab** trebuie administrat **la fiecare 14 zile pentru doza de 840 mg, respectiv la fiecare 21 zile pentru doza de 1200 mg**, iar **nab-paclitaxel** trebuie administrat **în zilele 1, 8 şi 15**.

Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menţine intervalul adecvat între doze.

NU se recomandă **reduceri** ale **dozei de Atezolizumab**.

Durata tratamentului

Tratamentul se va administra pacienţilor până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistică a bolii, în cazul în care nu există şi progresie clinică (simptomatică).

IV. Monitorizarea tratamentului
- Evaluare imagistică periodică - medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora.
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu atezolizumab se opreşte definitiv în următoarele situaţii:
- apariţia progresiei imagistice a bolii dacă nu există beneficiu clinic sau dacă există şi progresie clinică (simptomatică)
- apariţia unei toxicităţi care devine imposibil de gestionat,
- apariţia unei reacţii adverse severe mediată imun (gradul 4, ameninţătoare de viaţa) sau reapariţia unei reacţii de gardul 3 (cu excepţia anumitor endocrinopatii); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariţiei unui efect secundar grad 3/apariţia unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant şi cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potenţiale.
- la decizia medicului/pacientului.

VII. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală (iniţierea şi continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum) Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

Acestă indicaţie se codifică la prescriere prin **codul 102** (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:
- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienţilor deja diagnosticaţi cu ciroză
- status de performanţă ECOG -0-2
- pacienţii cu HCC netrataţi anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) şi/sau locale
- pacienţii care au contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a comorbidităţilor asociate sau pacienţii cu HCC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală
- dintre pacienţii cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
- înainte de iniţierea tratamentului pacienţii trebuie să efectueze EDS şi varicele esofagiene trebuie evaluate şi tratate conform standardelor; pentru pacienţii care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de iniţierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
- pentru pacienţii cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie iniţiat cu cel puţin 14 zile înainte de iniţierea tratamentului oncologic
- funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

II. Criterii de excludere:
- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte - colangiocarcinom şi HCC
- pacienţii cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
- ascita moderată sau severă
- istoric de encefalopatie hepatică
- coinfecţia cu VHB şi VHC - pacienţii cu antecedente de infecţie cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt consideraţi neinfectaţi cu VHC şi sunt eligibili pentru tratament
- metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- alte afecţiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab*)

_____

*) După o evaluare atentă a riscului potenţial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant considera ca beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.

III. Tratament

Doza şi mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1.200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeaşi zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

Durata tratamentului

Tratamentul se continuă până la **pierderea beneficiului clinic** sau **toxicitate inacceptabilă**. La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi

efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
- În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.
- Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă revine la gradul ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

Pacienţii pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) şi pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariţia toxicităţii inacceptabile asociate cu un singur agent.

Grupe speciale de pacienţi:

Insuficienţa renală:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există date privind insuficienţa renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există date privind insuficienţa renală severă.

Insuficienţa hepatică:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficienţa hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficienţa hepatică severă.

Sarcina**:**

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea**:**

Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilităţii.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cât posibil la intervale de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului curant
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
- Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun: **a se vedea cap. V de la pct. 1**

Cele mai frecvente reacţii adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creşteri ale transaminazelor, prurit/erupţii cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipaţie, creşterea bilirubinei serice, greaţă, tuse, reacţii infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie şi eritrodisestezie palmo-plantară.

Reacţii infuzionale:

În cazul reacţiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate creşte timpul de perfuzie la 60 - 90 min. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii infuzionale de grad 3 sau 4.

Măsuri de precauţie specifice HCC:

Pacienţii trataţi cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie şi au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potenţial letal, la pacienţii cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienţii cu HCC, screening-ul şi tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinaţia de atezolizumab şi bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte şi periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, aşa cum este indicat clinic.

VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului
- Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

Anexa Nr. 1

Stadializarea cancerului pulmonar AJCC - TNM ediţia 7

Categoria T (tumora primară)

T1 = dimensiunea tumorii egală sau mai mică de 3 cm, fără invazia bronhiei principale

T1a = mai mic de 2 cm în dimensiunea cea mai lungă

T1b = mai mare de 2 cm dar mai mic sau egal cu 3 cm

T2 = dimensiunea tumorii mai mare de 3 cm dar mai mică/egale cu 7 cm şi/sau invazia bronhiei principale dar la o distanţă de peste 2 cm faţă de carină şi/sau afectarea pleurală viscerală şi/sau atelectazie lobară extinsă până la hil, dar fără colapsul întregului plămân

T2a = mai mare de 3 cm dar mai mic de 5 cm

T2b = mai mare de 5 cm dar mai mic de 7 cm

T3 = dimensiunea tumorii mai mare de 7 cm şi/sau tumoră la o distanţă mai mică de 2 cm faţă de carină dar fără implicarea traheei sau carinei şi/sau afectarea peretelui toracic, inclusiv tumora Pancoast, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală sau pericardul parietal şi/sau nodul(i) tumoral separat(i) în acelaşi lob şi/sau atelectazie sau pneumonită post-obstructivă a întregului plămân

T4 = tumoră de orice dimensiune cu:

• implicarea traheei, esofagului, nervului laringian recurent, vertebrei, vaselor mari sau inimii, şi/sau

• noduli tumorali separaţi în acelaşi plămân, dar nu în acelaşi lob

Statusul Ganglionilor (N)

Nx = ganglionii regionali nu pot fi evaluaţi

N0 = fără metastaze ganglionare regionale

N1 = sunt invadaţi ganglionii ipsilaterali peribronşici, hilari sau intrapulmonari, inclusiv invazie directă (prin contiguitate)

N2 = sunt invadaţi ganglionii mediastinali sau subcarinali ipsilaterali
N3 = afectare ganglionară contralaterală (mediastinal sau hilar); afectarea ganglionilor ipsilaterali sau contralaterali subclaviculari sau supraclaviculari
Gruparea pe stadii de boală (cu interes pentru eligibilitatea pentru Atezolizumab)
Stadiul IIa: T1, N1, M0
Stadiul IIb: T2, N1, M0 sau T3, N0, M0
Stadiul IIIa: T1 sau T2, N2, M0 sau T3, N1 sau N2, M0

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 156, cod (L01XE02): DCI GEFITINIBUM

Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular
I. Indicaţii: - pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutaţii ale tirozinkinazei receptorului factorului de creştere epidermal uman EGFR_TK
II. Criterii de includere:
a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0 - 3
c) NSCLC local avansat/metastazat (stadiul IIIB sau IV);
d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR - din ţesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienţi care:
1. nu au fost trataţi anterior
2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 şi au fost refractari sau au prezentat intoleranţă la aceasta (această indicaţie nu este valabilă pentru pacienţi fără mutaţie activatoare EGFR)
3. au beneficiat de chimioterapie până la obţinerea rezultatului pozitiv pentru mutaţie activatoare a EGFR
III. Criterii de excludere/întrerupere:
a) co-morbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:
- diaree severă şi persistentă, greaţă, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienţi cu factori de risc agravanţi precum simptome sau boli sau alte condiţii predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicaţii;
- perforaţie gastro-intestinală (prezenţa factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicaţie concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezenţa metastazelor intestinale)
- manifestări cutanate exfoliative, buloase şi pustuloase severe
- keratită ulcerativă
- afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză - galactoză.
- simptome acute pulmonare noi inexplicabile şi/sau progresive cum sunt dispneea, tusea şi febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstiţiale Pulmonare (BIP);
- fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)
b) sarcina/alăptarea;
c) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;
d) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;
e) intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză
IV. Durata tratamentului: în lipsa altor motive pentru întreruperea definitivă a tratamentului (ex.: decizia pacientului), acesta trebuie continuat până la progresia bolii sau apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);
V. TRATAMENT
Doze
Doza de GEFITINIB recomandată este de un comprimat de 250 mg o dată pe zi. Dacă se omite administrarea unei doze, aceasta trebuie luată imediat ce pacientul îşi aminteşte. Dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza uitată. Nu se va administra o doză dublă (două comprimate o dată) pentru a compensa doza uitată.
Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea GEFITINIB la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.
Insuficienţă hepatică
Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentraţii plasmatice crescute de gefitinib. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse. Concentraţiile plasmatice de gefitinib nu au fost mai mari la pacienţii cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline şi bilirubinei datorate metastazelor hepatice.
Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei > 20 ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienţii cu un clearance al creatininei ≤ 20 ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauţie şi la aceste valori.
Pacienţi vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.
Metabolizatori lenţi de CYP2D6
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar aceşti pacienţi trebuie atent monitorizaţi pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse.
Inductorii CYP3A4
Pot creşte metabolizarea gefitinib şi reduce concentraţiile plasmatice ale gefitinib. Din acest motiv, administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu fenitoină, carbamazepină, rifampicină, barbiturice sau preparate pe bază de plante medicinale care conţin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului şi trebuie evitată.
Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H_2
Medicamentele care determină creşteri semnificativ susţinute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni şi antagoniştii receptorilor H_2 pot reduce biodisponibilitatea şi concentraţiile plasmatice ale gefitinib, scăzându-i astfel eficacitatea. Administrarea regulată de antiacide în preajma administrării gefitinib poate avea un efect similar.
Ajustarea dozei datorată riscului de toxicitate
Situaţia pacienţilor cu diaree greu tolerată sau cu reacţii adverse cutanate poate fi rezolvată printr-o întrerupere de durată scurtă a tratamentului (până la 14 zile), urmată de reluarea administrării dozei de 250 mg. În cazul pacienţilor care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv şi trebuie avut în vedere un tratament alternativ.
Mod de administrare
Comprimatul poate fi administrat pe cale orală cu sau fără alimente, de preferat la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghiţit întreg cu o cantitate suficientă de apă sau, în cazul în care nu este posibilă administrarea comprimatelor întregi, acestea pot fi dizolvate în apă (plată). Nu se vor folosi alte tipuri de lichide. Se pune comprimatul în jumătate de pahar cu apă, fără a fi zdrobit. Se agită din când în când paharul până la dizolvarea comprimatului (ar putea dura maximum 20 de minute). Soluţia obţinută trebuie administrată imediat după dizolvarea completă a comprimatului (în maximum 60 de minute). Paharul trebuie clătit cu jumătate de pahar cu apă, care trebuie de asemenea administrată. Soluţia poate fi administrată şi printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.
VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)
• Boala interstiţială pulmonară (BIP)
• Hepato-toxicitate şi insuficienţă hepatică severă
• diaree, greaţă, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
• stomatita moderată sau severă, persistentă
• reacţiile cutanate severe (care includ erupţii cutanate, acnee, xerodermie şi prurit)
• diagnostic de keratită ulcerativă sau apariţia următoarelor simptome: inflamaţia ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere înceţoşată, durere oculară şi/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) -

se recomandă consult oftalmologic de urgenţă
• Hemoragii, de exemplu epistaxis şi/sau hematuria
• Pancreatită, perforaţie gastro-intestinală
• Epidermoliză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson şi eritem multiform
• Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib
• dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Monitorizare:
• imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
• funcţia renală şi electroliţii plasmatici, trebuie monitorizaţi la pacienţii cu risc de deshidratare.
• este necesară evaluarea periodică a funcţiei hepatice la pacienţii cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
• este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienţii trataţi cu anticoagulante de tip derivaţi de cumarină
• pacienţii trataţi concomitent cu warfarină şi gefitinib trebuie frecvent monitorizaţi pentru detectarea variaţiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariţia hemoragiilor.

VIII. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se face de către medici în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 157, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM

Indicaţie:
1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii şi adolescenţi nou diagnosticaţi cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de includere:
Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi:
- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ şi LMC în fază blastică limfoidă cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare.
- Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi:
- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticaţi.
- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistenţă sau intoleranţă la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de excludere de la tratament:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Tratament:
A. Doze:
- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza iniţială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienţii adulţi cu LMC şi LAL Ph+ care nu au obţinut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza iniţială recomandată, este permisă creşterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creşterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament şi a tolerabilităţii
- La copii şi adolescenţi doza recomandată se stabileşte în funcţie de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutăţii corporale o impune.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puţin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puţin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puţin de 45 Kg	70 mg
cel puţin 45 de kg	100 mg

Următoarele creşteri ale dozei, sunt recomandate la copiii şi adolescenţii care nu obţin un răspuns hematologic, citogenetic şi molecular la momentele de referinţă recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

Comprimate	Doza (doza maximă/zi)	
	Doza iniţială	Creştere
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează
C. Ajustări sau modificări ale dozei:
- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
• LMC în fază cronică (doză iniţială 100 mg o dată pe zi):
- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 50.000/mmc se opreşte tratamentul; când neutrofilele cresc ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 50.000/mmc se reia tratamentul la doza iniţială.
- În caz de recurenţă, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce şi mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienţii nou diagnosticaţi) sau se opreşte tratamentul (la pacienţii cu rezistenţă sau intoleranţă la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
• LMC în fază accelerată sau blastică şi LAL Ph+ (doză iniţială 140 mg o dată pe zi):
- dacă numărul absolut al neutrofilelor este < 500/mmc şi/sau trombocitele < 10.000/mmc se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se opreşte tratamentul; când neutrofilele ≥ 1000/mmc şi trombocitele ≥ 20.000/mmc se reia tratamentul la doza de start iniţială.
- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 şi se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
- dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creşterea dozei la 180 mg o dată pe zi.
- **Toxicitate nehematologică:**
• reacţie adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse; tratamentul se reia cu aceeaşi doză în cazul în care este prima apariţie a reacţiei adverse şi în doză redusă în cazul unei recurenţe.
• reacţii adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:
- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacţiei adverse şi poate fi reluat conform necesităţilor la o doză redusă în funcţie de severitatea iniţială a reacţiei adverse

Monitorizarea tratamentului:
- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- dasatinib este asociat cu retenţia de fluide; monitorizare atentă a pacienţilor, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacţii adverse) şi gestionarea promptă a manifestărilor

apărute

- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea dasatinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranţă la tratament
2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- iniţierea la pacienţii adulţi se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului la pacienţii adulţi se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.
- iniţierea la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică
- continuarea tratamentului la pacienţii copii se face de către medicii din specialităţile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 158, cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - neoplasm mamar

II. Stadializarea neoplasmului mamar - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:

a) pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică şi receptori hormonali prezenţi (receptori de estrogen [ER] şi/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare **in situ** ISH pentru HER2;

b) în asociere cu capecitabină, la pacienţii cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline şi taxani şi terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

IV. Criterii de includere:

• pacienţi care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicaţia de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;
• pacienţi care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicaţia de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;
• femei în postmenopauză;
• neoplasm de sân stadiul IV;
• tumori pozitive ER şi/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);
• fracţia de ejecţie cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);
• scor ECOG 0 - 2.

V. Criterii de excludere:

• determinări secundare în criza viscerală;
• insuficienţă cardiacă simptomatică;
• reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului;
• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări

Au fost raportate:

• scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potenţialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauţie la administrarea lapatinib în afecţiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);
• boală pulmonară interstiţială şi pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă şi poate determina insuficienţă respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morţii fiind incertă;
• hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purtătorii alelelor HLA DQA1*02:01 şi DRB1*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă;
• se recomandă administrarea cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă;
• diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
• reacţii cutanate grave;
• se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu inhibitori (inclusiv sucul de grepfrut) sau inductori ai CYP3A4, lapatinib fiind metabolizat predominant de CYP3A;
• se va evita administrarea concomitentă a medicamentelor cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP3A4 şi/sau CYP2C8, şi a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea şi absorbţia lapatinibului.

Contraindicaţii:

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

VI. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare în asocierea Lapatinibum + inhibitor de aromatază sau capecitabina

Doza recomandată de lapatinib este cuprinsă în intervalul 1.250 - 1.500 mg/zi în funcţie de linia de tratament pentru care este folosit. Conform RCP, doza zilnică nu trebuie divizată în mai multe prize, iar administrarea se face cu cel puţin o oră înainte sau cu cel puţin o oră după ingestia de alimente.

Pacienţii vârstnici: datele obţinute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferenţe în eficacitatea şi siguranţa asocierii lapatinib + letrozol la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani şi < 65 de ani.

Copii şi adolescenţi: siguranţa şi eficacitatea utilizării lapatinib la pacienţi cu vârsta < 18 ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficienţă renală: la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu insuficienţă renală severă se recomandă prudenţă, întrucât nu există date disponibile.

Insuficienţă hepatică: administrarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudenţă. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Ajustări ale dozei

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

• simptome asociate unei scăderi a FEVS, de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare, sau dacă FEVS scade sub limita inferioară a normalului; după cel puţin 2 săptămâni, dacă FEVS revine la normal, iar pacientul este asimptomatic, se poate relua administrarea lapatinib + inhibitor de aromatază, în doză mai mică (1.250 mg/zi);
• simptome pulmonare de gradul 3 NCI CTCAE sau mai mare;
• diaree de gradul 4 NCI CTCAE;
• diaree de gradul 3 NCI CTCAE sau de gradul 1 sau 2 cu complicaţii (crampe abdominale moderate spre severe, greaţă sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanţă scăzut, febră,

sepsis, neutropenie, hemoragii severe sau deshidratare); administrarea poate fi reluată într-o doză mai mică când diareea a scăzut în intensitate la gradul 1 sau mai puţin;

• toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reiniţierea tratamentului (1.500 mg/zi lapatinib + inhibitor de aromatază) se face când toxicitatea se ameliorează până la gradul 1 sau mai mic; dacă toxicitatea reapare, se reduce doza (1.250 mg/zi);

• modificările funcţiei hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;

• eritem multiform sau reacţii care pun viaţa în pericol: sindromul Stevens-Johnson sau necroliză toxică epidermică.

Perioada de tratament: tratamentul va continua atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului:

• imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;

• înainte de începerea tratamentului şi apoi lunar - determinarea toxicităţii hepatice prin examen biochimic;

• periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) şi FEVS;

• depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;

• identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

VIII. Prescriptori

Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 159, cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM

Indicaţie:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienţilor adulţi şi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,

- leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib

- pacienţi pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară inclusiv imatinib

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Tratament:

A. Doze:

• **Pacienţii adulţi** - doza recomandată de Nilotinib este:

- 300 mg de două ori pe zi la pacienţii recent diagnosticaţi cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),

- 400 mg de două ori pe zi la pacienţii cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la terapie anterioară (tratament de linia a doua).

• **Pacienţii pediatrici** - dozele sunt individualizate în funcţie de suprafaţa corporală (mg/m^2)

- Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m^2 de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentraţii diferite pentru a se obţine doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m^2 de două ori pe zi

Suprafaţă corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 0,32 m^2	50 mg
0,33 - 0,54 m^2	100 mg
0,55 - 0,76 m^2	150 mg
0,77 - 0,97 m^2	200 mg
0,98 - 1,19 m^2	250 mg
1,20 - 1,41 m^2	300 mg
1,42 - 1,63 m^2	350 mg
≥ 1,64 m^2	400 mg

*) Nu există experienţă privind tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta sub 2 ani.

*) Nu există date la pacienţii copii şi adolescenţi recent diagnosticaţi, cu vârsta sub 10 ani, şi

*) există date limitate la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.

- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariţiei **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib şi/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie şi trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi şi LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x 10^9/l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite > 50 x 10^9/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 0,5 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 10 x 10^9/l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt şi hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite > 20 x 10^9/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

*) NAN = numărul absolut de neutrofile

• Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:

- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.

- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creşterea din nou a dozei la doza iniţială de 300 mg de două ori pe zi la pacienţii cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienţi cu LGC care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la imatinib, în fază cronică şi accelerată.

• **Creşteri ale valorilor lipazemiei:**

- în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi

sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
- valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.
• **Creşteri ale valorilor bilirubinemiei** şi ale concentraţiilor plasmatice ale **transaminazelor hepatice**:
- în cazul creşterilor de Gradul 3 - 4 ale bilirubinemiei şi transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
- valorile bilirubinemiei şi ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

Monitorizarea tratamentului:
- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea nilotinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criterii de întrerupere a tratamentului:
1. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib ca terapie de prima linie şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).
Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib 300 mg X 2/zi pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.
Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:
• Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
- la 4 săptămâni în primul an
- la 6 săptămâni în al doilea an
- apoi la 12 săptămâni
• monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL ≤ 0.0032%IS)
• pentru pacienţii care pierd MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01%IS) dar nu MMR (MMR = BCR-ABL/ABL ≤ 0.1%IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului, nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 săptămâni până când nivelele BCR-ABL revin la un nivel între MR4 şi MR4.5. Pacienţii care îşi menţin nivelele BCR-ABL între MMR şi MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.
• Pacienţilor care pierd MMR trebuie să li se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau cu o doză redusă de 400 mg/zi dacă pacientul a utilizat o doză redusă înaintea întreruperii terapiei. Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR şi apoi la 12 săptămâni.
2. pacienţii cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost trataţi cu Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib şi au obţinut un răspuns molecular profund susţinut (MR 4.5).
Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost trataţi cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie iniţiată de către un medic cu experienţă în tratamentul LMC.
Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiţia asigurării monitorizării corecte ulterioare:
• Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
a. la 4 săptămâni în primul an
b. la 6 săptămâni în al doilea an
c. apoi la 12 săptămâni
• monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internaţională (IS), cu o sensibilitate de cel puţin MR4.5 (BCR/ABL ≤ 0.0032%IS)
• la pacienţii cu pierdere confirmată a MR4 (MR4 = BCR-ABL/ABL ≤ 0.01%IS) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidenţiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major (MMR = BCR-ABL/ABL ≤ 0.1% IS) trebuie să se reiniţieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii.
• Terapia cu nilotinib trebuie reiniţiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau 400 mg X 2/zi.
• Pacienţilor cărora li se reiniţiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabileşte MMR sau MR4 şi apoi la 12 săptămâni.
3. Intoleranţă la tratament
4. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:
- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicul cu specializarea oncologie şi hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competenţe sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 160, cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA)

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)
1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:
• pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenţie neurochirurgicală de urgenţă sau care nu poate fi operat;
• prezenţa a cel puţin 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);
• creşterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;
• vârsta > = 1 an.
2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:
• pacienţii cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenţia chirurgicală este indicată;
• hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.
3. Doze şi mod de administrare
• Doza iniţială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienţilor cu ASCG este 4,5 mg/m^2, concentraţiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.
• Dozarea se va face individualizat în funcţie de suprafaţa corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălţimea (h) în centimetri: SC = (W0,425 x H0,725) x 0,007184.
• Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentraţiile de 5 până la 15 ng/ml.
• Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în limita intervalului-ţintă, pentru a se obţine eficacitatea optimă, în funcţie de tolerabilitate.
• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală stabilă.
• Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obţine concentraţia cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentraţia sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.
• Recomandările privind dozele la pacienţii copii şi adolescenţi cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienţii

adulţi cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii 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 concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienţii trataţi pentru ASCG.

• Concentraţiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza iniţială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după iniţierea 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 iniţierea tratamentului cu everolimus;

• investigaţii imagistice (IRM):

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

b. 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 eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice IRM);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine 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 indicaţia pentru care este administrat şi 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 relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

II. Indicaţii: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

• pacienţi adulţi cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariţiei de complicaţii (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezenţa anevrismului sau prezenţa tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenţie 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 (evidenţă de categorie 1);

• creşterea în dimensiuni a angiolipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;

• evaluarea funcţiei renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• pacienţii cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenţia chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alţi derivaţi de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienţi.

3. Doze şi 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 doza prescrisă.

• Hipertensiunea la pacienţii cu AML trebuie tratată de primă intenţie cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienţii trataţi cu un inhibitor de mTOR (evidenţă de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii 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 concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opţiune ce va fi luată în considerare pentru pacienţii trataţi pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după iniţierea 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 iniţierea tratamentului cu everolimus;

• investigaţii imagistice (CT sau RMN):

- la fiecare 6 luni de la iniţierea tratamentului cu everolimus;

- RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul iniţial;

• evaluarea cel puţin anuală a funcţiei renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) şi a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• lipsa eficacităţii clinice (evidenţiată prin examene imagistice RMN);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine 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 indicaţia pentru care este administrat şi pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie, neurologie şi 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 relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

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

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

• pacienţi cu vârsta de 2 ani şi 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.

_____

*) Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deşi au fost administrate cel puţin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate şi administrate corect, în monoterapie şi/sau combinaţie.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

• hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alţi derivaţi de rapamicină sau la oricare dintre excipienţi;

• pacienţi cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă;

• pacienţi care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze şi mod de administrare

• Doza iniţială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienţilor cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.

• Pentru a obţine doza dorită pot fi combinate concentraţii diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza iniţială de everolimus la pacienţii cu convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza iniţială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza iniţială 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 pacienţii copii şi adolescenţi sunt conforme cu cele pentru populaţia adultă, cu excepţia pacienţilor cu vârsta cuprinsă între 2 ani şi sub 6 ani şi pacienţii cu insuficienţă hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacţiile adverse

• Pentru reacţii 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 concentraţie disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea terapeutică a concentraţiilor 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 obţine concentraţii plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obţine o concentraţie plasmatică mai mare în intervalul-ţintă pentru obţinerea eficacităţii optime, în funcţie de tolerabilitate.

• Creşterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obţine concentraţia plasmatică ţintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranţa, terapiile administrate concomitent şi concentraţia 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 (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).

• Odată ce s-a obţinut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentraţiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienţii cu suprafaţă corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienţii cu suprafaţă 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 eficacităţii clinice (lipsa scăderii sau exacerbarea frecvenţei crizelor epileptice);

• reacţii adverse severe sau contraindicaţii;

• lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

• Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ţine 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 indicaţia pentru care este administrat şi 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 relaţii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS

1. <u>CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE</u>

I. Indicaţii - Carcinom renal

II. Criterii de includere

1. Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)
2. Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate
5. Tratamentul anterior cu cytokine şi/sau inhibitori FCEV

III. Criterii de excludere:

1. Pacienţi aflaţi sub tratament cronic cu corticosteroizi (> 5 mg/zi prednison sau echivalent) sau alţi agenţi imunosupresivi,
2. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
3. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
4. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
5. Histologie de sarcom renal

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări:

Au fost raportate:

• pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal,

• infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică) şi ocazional, letale,

• reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,

• ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală,

• cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienţii vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică:

- uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul.

În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

• imagistic - evaluarea prin ex CT/RMN;

• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă

• frecvent - control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,

• periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită; apariţiei ulceraţiilor bucale; apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară: până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) şi reiniţierea cu doza redusă se

recomandă în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):
• pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3;
• stomatită grad 2, 3;
• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, şi grad 3,
• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,
• trombocitopenie - grad 2 (< 75, ≥ 50 x 10^9/l), până la revenirea la grad ≤ 1 (≥ 75 x 10^9/l), grad 3 şi 4 (< 50 x 10^9/l), până la revenirea la grad ≤ 1 (≥ 75 x 10^9/l), neutropenie - grad 3 (> 1, ≥ 0,5 x 10^9/l), până la revenirea la grad < 2 (≥ 1 x 10^9/l), grad 4 (< 0,5 x 10^9/l), până la revenirea la grad ≤ 2,
• neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 (≥ 1,25 x 10^9/l) şi dispariţia febrei.
Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:
• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
• stomatită - grad 4,
• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,
• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,
• neutropenie febrilă - grad 4.
• decizia medicului sau a pacientului
Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.
VII. Prescriptori
Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE
I. Indicaţie - Tumori neuroendocrine nefuncţionale, nerezecabile sau metastatice, bine diferenţiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulţi cu boală progresivă.
II. Criterii de includere
1. Tumora neuro-endocrină bine diferenţiată (confirmat histologic)
2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Origine pulmonară sau gastro- intestinală (localizarea tumorii primare)

4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate
5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

1. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
2. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic
3. Boala slab diferenţiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut.

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal)
2. infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică şi ocazional, letale)
3. reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală
5. cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienţii vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică:

- uşoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

• imagistic - evaluare periodică prin ex CT/RMN;

• înainte de iniţierea tratamentului şi periodic - glicemie, funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă

• periodic - depistarea simptomelor care pot indica:

- boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;
- apariţiei ulceraţiilor bucale;
- apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant - până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) şi reiniţierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariţiei unor toxicităţi gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie - grad 3, trombocitopenie - grad 2 - 4, neuropenie - grad 3 - 4).

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

• pneumonită neinfecţioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,

• stomatită - grad 4,

• alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4,

• evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 4,

• neutropenie febrilă - grad 4.

• decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 162, cod (L01XE11): DCI PAZOPANIBUM

A. Indicaţia - Sarcoame de părţi moi

I. Criterii de iniţiere a tratamentului:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

a) Vârstă > 18 ani

b) ECOG 0 - 1

c) Funcţie hematologică, renală, hepatică şi cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

d) Diagnostic histopatologic de sarcom de ţesuturi moi, cu excepţia subtipurilor precizate în criteriile de excludere

e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

III. Criterii de excludere:

a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), **dermatofibrosarcoma protuberans**, sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului

b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni

c) ICC clasa III - IV NYHA

d) Tulburări gastrointestinale severe

e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenţi anti-VEGF

f) Sarcină

g) hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Criterii de reducere a dozei:

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)

b) Criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului

c) Apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile

d) Apariţia pneumonitei interstiţiale

e) Apariţia ICC simptomatice

f) Apariţia QTc prelungit

g) Creşterea bilirubinei peste LSVN şi/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la

LSN	valorile iniţiale.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT (a se vedea rândul 1).

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii în absenţa beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg/zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puţin o oră înainte de masă sau la cel puţin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum şi toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA şi EKG (interval QTc)

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

B. Indicaţia - Carcinomul renal

I. Criterii de iniţiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

a) diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare

b) stadiu avansat al bolii dovedit imagistic

c) pacienţi care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepţia celor care au primit tratament anterior cu citokine

d) vârstă > 18 ani

e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

f) valori normale ale TA.

III. Criterii de excludere:

a) metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)

b) infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni

c) insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA

d) hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni

e) ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună

f) diateze hemoragice, coagulopatii

g) plăgi dehiscente

h) fracturi, ulcere, leziuni nevindecate

i) tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)

j) sarcină, alăptare

k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

Atenţionări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor:

• care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,

• cu risc de hemoragie semnificativ crescut,

• cu risc de perforaţii sau fistule gastro-intestinale,

• cu interval QT prelungit preexistent,

• care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,

• cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienţii pediatrici: Siguranţa şi eficacitatea pazopanibului la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

V. Doza recomandată şi mod de administrare: Doza recomandată pentru adulţi este de 800 mg zilnic.

Pacienţii vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experienţă privind utilizarea pazopanib.

Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse.

IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

a) TA crescută (întrerupere şi reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);

b) criză hipertensivă sau persistenţa HTA în pofida tratamentului antihipertensiv şi scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;

c) apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;

d) apariţia bolii pulmonare interstiţiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;

e) apariţia ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;

f) scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

g) prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;

h) apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;

i) apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;

j) apariţia evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;
k) apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
m) apariţia sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
n) creşterea bilirubinei peste creştere a bilirubinei > 1,5 până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib
o) creşterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;
p) În cazul hepatotoxicităţii induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:
- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN**: se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale
- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN:** se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
- **Creşterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei > 2 x LSN:** Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:
1. imagistic, prin examen CT/RMN;
2. periodic, pentru determinarea toxicităţii hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum şi în situaţiile în care există indicaţii clinice;
3. periodic, pentru evaluarea modificărilor TA şi electrocardiografice (interval QTc);
4. periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită;
5. periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficienţă cardiacă congestivă;
6. periodic, pentru depistarea modificărilor FEvs;
7. periodic, pentru identificarea modificărilor concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
8. periodic, în vederea identificării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană;
9. periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM

I. Indicaţii:

Carcinomul medular tiroidian agresiv şi simptomatic, la pacienţi cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
b) Vârstă > 5 ani
c) ECOG 0 - 2
d) poate beneficia de tratament şi un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant
f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
g) Statusul mutaţiei RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienţii la care mutaţia genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de iniţiere a tratamentului va fi luată individual, în funcţie de evaluarea raportului risc-beneficiu.

III. Criterii de excludere:

a) Insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)
c) Sarcină/alăptare
d) Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
f) Istoric de torsada vârfurilor
g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida şi Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid şi Dofetilid.

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

a) Toxicitatea cutanată.
b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
d) Insuficienţă cardiacă - La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
e) Alungirea intervalului QT - este dependenţa de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la iniţierea tratamentului, la 1, 3, 6 şi 12 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puţin un an. Se recomandă şi monitorizarea concentraţiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu şi hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleaşi perioade.

După reducerea dozei de vandetanib datorita alungirii QT, trebuie aplicată aceeaşi schemă de monitorizare, precum şi după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienţii care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc > 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

f) Diaree - Pentru tratamentul diareii, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc şi electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.
g) Creşteri ale concentraţiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienţii trataţi cu vandetanib. Majoritatea creşterilor concentraţiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1 - 2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentraţiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.
h) Boală interstiţială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienţii trataţi cu vandetanib şi unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea şi febra, tratamentul cu

vandetanib trebuie întrerupt şi trebuie iniţiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv şi pacientul trebuie tratat adecvat.

i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral şi observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu şi fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie şi status mintal modificat.

j) Inductori ai CYP3A4 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit etc.).

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariţia toxicităţilor ce depăşesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeaşi oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicaţia medicului curant.

Doze la copii şi adolescenţi

Aria suprafeţei corporale (m^2)	Doza iniţială (mg)[a])	Creşterea dozei (mg)[b]) atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei iniţiale	Scăderea dozei (mg)[c])
0,7 - < 0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
0,9 - < 1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100 - 200 - 100 - 200 - 100 - 200 - 100	100 în fiecare a doua zi
1,2 - < 1,6	Schemă pentru 7 zile: 100 - 200 - 100 - 200 - 100 - 200 - 100	200 zilnic	100 zilnic
≥ 1,6	200 zilnic	300 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100 - 200 - 100 - 200 - 100 - 200 - 100

[a]) Doza iniţială este doza cu care trebuie început tratamentul.

[b]) Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m^2 nu au fost investigate în studiile clinice la copii şi adolescenţi.

[c]) Pacienţii cu o reacţie adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puţin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacţiile adverse s-au remis complet.

Pacienţii vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Nu există date privind pacienţii care necesită dializă.

VII. Monitorizare:

- imagistic - CT/RMN iniţial la 3 luni după iniţierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni
- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni
- TA şi EKG (interval QTc) şi electroliţi (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant
- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior la interval de 3 luni

La pacienţii la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competenţă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie şi hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie şi hematologie pediatrică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi netrataţi anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienţii cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidenta mutaţia activatoare genei Receptorului Factorului de Creştere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

a) vârstă > 18 ani

b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV

c) mutaţie activatoare a genei receptorul factorului de creştere epidermal (EGFR) prezentă

d) fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată (inclusiv inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR)

Nota:

1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrată cu peste 6 luni în urmă.

2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.

3) Dacă s-a întârziat determinarea mutaţiei EGFR activatoare şi pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice şi ulterior la detectarea mutaţiei să se treacă la administrarea de afatinubum.

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
2. insuficienţă renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienţii cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializaţi)
3. insuficienţă hepatică severă
4. boală pulmonară interstiţială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbţie, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA
7. alăptarea, sarcina.

Atenţionări:

1. În cazul în care trebuie administraţi inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de afatinib. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administraţi o dată pe zi) după administrarea afatinib.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib şi timp de cel puţin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza zilnică recomandată iniţial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puţin 3 ore înainte şi cel puţin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval

de 8 ore, se va renunţa la doza omisă.

Pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienţii vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficienţă renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficienţă hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creştere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienţii care tolerează o doză iniţială de 40 mg/zi (de exemplu absenţa diareei, erupţie cutanată tranzitorie, stomatită şi alte reacţii adverse de grad CTCAE > 1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutaţia EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienţi la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacţiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacţii adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului şi reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, aşa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacţiilor adverse

Reacţii adverse CTCAE3*[a])	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere*[b])	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită*[c]) sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1*[b])	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg*[d])

Notă

*[a]) Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

*[b]) în caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

*[c]) > 48 de ore de diaree şi/sau > 7 zile de erupţie cutanată tranzitorie

*[d]) Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibului

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

• acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstiţială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului şi iniţiat tratamentul corespunzător.

• apariţia diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.

• apariţia reacţiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de afatinib.

• dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

• dezvoltarea insuficienţei hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului

• apariţia keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib

• reducerea fracţiei de ejecţie impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

• apariţia insuficienţei renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu afatinib (clearance al creatininei< 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:

• imagistic (CT sau RMN sau PET)

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstiţială

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia sau agravarea erupţiilor cutanate.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariţia reacţiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupţii cutanate/acnee, paronichie şi stomatită) în special la pacienţii de sex feminin, la cei cu greutate mică şi la cei cu insuficienţă renală preexistentă

• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.

• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienţii cu factori de risc cardiovascular şi cei cu afecţiuni care pot influenţa FE(VS).

• periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea şi tratarea afecţiunilor oculare

• periodic pentru detectarea insuficienţei renale.

VIII. Prescriptori.

Iniţierea tratamentului 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 desemnaţi

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM

I. Indicaţie:

Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv

II. Criterii de includere:

- pacienţi adulţi cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia şi/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, trataţi anterior cu unul sau mai mulţi inhibitori de tirozinkinază şi la care administrarea de imatinib, nilotinib şi dasatinib nu este considerată o opţiune terapeutică adecvată.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Insuficienţă hepatică

IV. Tratament:

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.

- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariţie a eşecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

• Manifestări toxice hematologice (neutropenie. trombocitopenie) - reduceri de doză recomandate:

- dacă numărul absolut de neutrofile este < 1000/mmc şi/sau trombocite sub 50.000/mmc: se opreşte bosutinibul până la creşterea neutrofilelor peste 1000/mmc şi a trombocitelor peste 50.000/mmc.

- se reia tratamentul la aceeaşi doză dacă corecţia acestor parametri s-a realizat într-un interval mai mic de 2 săptămâni. Dacă aceste valori rămân scăzute la mai mult de două săptămâni, se reia bosutinib în doză redusă cu 100 mg/zi, iar dacă citopeniile recidivează, se scade cu încă 100 mg doza de bosutinib după refacere, la reluarea tratamentului,

- dozele sub 300 mg nu au fost evaluate.

• Manifestări toxice de cauză nehematologică:

- În cazul apariţiei unei toxicităţi non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt şi acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariţia toxicităţii. Reescaladarea ulterioară la 500 mg/zi este posibilă dacă este adecvat din punct de vedere clinic.

- Toxicitate hepatică;

- dacă transaminazele cresc la peste 5 x limita superioară a normalului, tratamentul se întrerupe până la scăderea acestora sub 2.5 x şi poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea 2.5 x durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.

- de asemenea, dacă apar creşteri ale transaminazelor ≥ 3 x faţă de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie > 2 x limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub 2 x limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.
- Diaree severă (grad 3 - 4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacţiile adverse ale Institutului Naţional de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere şi reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicităţii la un grad ≤ 1.

• insuficienţă renală moderată (valoarea CrCL între 30 şi 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic

• insuficienţă renală severă (valoarea CrCL < 30 ml/min, calculată pe baza formulei Cockroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemiaQSLQrg).
- monitorizare hepatică şi renală;
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne şi simptome ale infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
- precauţie la pacienţii cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidenţierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG iniţiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum şi ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia şi hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea bosutinib şi trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Patologia gastrointestinal preexistenta poate interfera cu administrarea de bosutinib.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranţa la tratament
2. Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

V. Prescriptori:

- iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600

II. Criterii de includere

• Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

• Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

• Prezenţa mutaţiei BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienţii cu melanom malign cu alte tipuri de mutaţii BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina şi alăptarea sunt contraindicaţii relative (vezi mai jos punctul IV)

• Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF*)

_____

*) Nota: Pacienţii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat şi alte linii de tratament pot fi retrataţi cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezenta în ghidurile internaţionale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

1. Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
2. Confirmarea histologică a diagnosticului
3. Statusul mutant al BRAF V600
4. Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată şi evaluată histopatologic
5. Examen ORL
6. Examen ginecologic şi urologic
7. Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT
8. Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol.

Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menţine regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în acelaşi timp.

Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienţi:

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea vemurafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (> 65 de ani).

Insuficienţă renală - la pacienţii cu insuficienţă renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie atent monitorizaţi

Insuficienţă hepatică - la pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută şi trebuie atent monitorizaţi.

Alăptarea - nu se cunoaşte dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuţi/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilităţii. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la şobolani şi câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficienţa contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib,

aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:

a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

- Vemurafenib creşte expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)
- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.
- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauţie şi trebuie monitorizat INR.
- Vemurafenib poate creşte expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudenţă şi luată în considerare scăderea dozei şi/sau monitorizarea suplimentară a concentraţiei medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetică vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influenţează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).
- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menţine eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potenţial inductor mai mic.
- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creşteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) şi bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN).

Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab şi vemurafenib.

Modificarea dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menţine doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

- Prima apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3
- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).
- A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după întreruperea tratamentului
- Întrerupeţi tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
- A 3-a apariţie a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistenţa după a 2-a reducere a dozei
- Întrerupeţi permanent.

C. Grad 4

- Prima apariţie a oricărui EA de grad 4
- Întrerupeţi permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluaţi administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeţi permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
- A 2-a apariţie a oricărui EA de grad 4 sau persistenţa oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei
- Întrerupeţi permanent.

Observaţii:

- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară şi/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)
- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.
- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic
- Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.
- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib
- EKG, ionograma serică şi examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariţie a prelungirii intervalului QT.
- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităţilor oftalmologice
- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor

Reacţie de hipersensibilitate - au fost raportate reacţii grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacţiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupţie cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienţii care prezintă reacţii severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacţii dermatologice - au fost raportate reacţii dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piaţă a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacţia adversă la medicament însoţită de eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS). La pacienţii care prezintă o reacţie dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potenţarea toxicităţii determinate de iradiere - s-a raportat reapariţia leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienţii trataţi cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauţie atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere.

Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienţii cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaşte că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) şi valorile electroliţilor (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toţi pacienţii înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament şi după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Iniţierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienţii cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depăşeşte 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate şi factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizaţi. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms şi utilizând o doză mai mică. Dacă creşterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât şi o modificare faţă de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie supuşi unei examinări a capului şi gâtului, constând cel puţin din inspecţia vizuală a mucoasei orale şi palparea ganglionilor limfatici, înaintea iniţierii tratamentului şi la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienţii trebuie supuşi unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului şi la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea şi la

finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice şi ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la iniţierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecţiuni maligne - datorită mecanismului de acţiune, vemurafenib poate determina progresia afecţiunilor maligne asociate cu mutaţii RAS. Trebuie cântărite cu atenţie beneficiile şi riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienţii cu o afecţiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutaţia genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită şi ocluzie a venei retiniene la pacienţii trataţi cu vemurafenib. Pacienţii trebuie monitorizaţi oftalmologic cu atenţie.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienţii trataţi cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei şi a lipazei serice precum şi prin teste imagistice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele şi fosfataza alcalină) şi ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea iniţierii tratamentului şi monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau aşa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creşterea creatininei serice la nefrită interstiţială acută şi necroză tubulară acută.

Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului şi monitorizată în timpul tratamentului, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienţii cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate uşoară până la severă. Toţi pacienţii trebuie sfătuiţi să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienţii trebuie sfătuiţi să poarte haine protectoare şi să utilizeze creme cu factor de protecţie mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) şi balsam de buze (factor de protecţie solară ≥ 30), pentru a fi protejaţi împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.
- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM

I. Indicaţii

1. Tratamentul de prima intenţie al adulţilor cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK pozitiv).
2. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)
3. Tratamentul adulţilor cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1

II. Criterii de includere

• Diagnostic histopatologic de NSCLC ALK pozitiv sau ROS1 confirmat prin testul FISH şi/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
• Vârsta peste 18 ani
• Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
• Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă - funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renale adecvate

III. Criterii de excludere

• insuficienţă hepatică severă
• hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienţi

IV. Posologie

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicităţii în două trepte: 200 mg x 2/zi sau doză unică 250 mg/zi.

V. Monitorizarea tratamentului

• Răspunsul terapeutic se va evalua periodic (3 - 6 luni) prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) şi biochimice.
• Efectele toxice vor fi urmărite anamnestic, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice şi renale.

VI. Întreruperea tratamentului

• Insuficienţă hepatică severă
• Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
• Pneumonită
• Creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creşterea de gradul 2, 3 sau 4 a bilirubinemiei totale.
• A doua recidivă de grad 3 - 4 pentru toxicitatea hematologică.

Continuarea tratamentului după progresie este posibilă la decizia medicului curant.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 168, cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM

I. Definiţia afecţiunii - Carcinomul renal

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom renal în stadiu avansat după eşecul tratamentului anterior cu sunitinib sau cu un medicament din clasa citokinelor.

II. Criterii de includere:

• diagnostic de carcinom renal confirmat histologic, stadiul avansat/metastatic (stadiul IV)
• progresia bolii neoplazice, în urma administrării terapiei de primă linie cu inhibitori de tirozinkinază sau citokine, evidenţiată utilizând criteriile RECIST
• vârstă > 18 ani
• probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă:
• FEVS normală.

III. Criterii de excludere:

• administrarea a două sau mai multe tratamente sistemice pentru stadiul metastatic
• infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 12 luni
• TVP, TEP, în ultimele 6 luni
• insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA
• ulcer peptic activ, în ultimele 6 luni, netratat
• sângerări gastro-intestinale active în ultimele 3 luni, manifestate prin hematemeză, hematochezie, melenă, care nu au fost determinate de neoplasm şi pentru care nu există dovezi de rezoluţie documentate endoscopic
• diateze hemoragice, coagulopatii
• plăgi dehiscente

• fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
• sarcină.
• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
• insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

Atenţionări:

• Axitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice şi trombotice sau care au astfel de antecedente.
• Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenţia medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
• Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.
• Pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
• Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

IV. Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

Pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei

Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza iniţială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinibum pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Ajustări ale dozei: Este recomandată creşterea sau scăderea dozei, în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza iniţială de 5 mg de două ori pe zi fără reacţii adverse > gradul 2 (adică fără reacţii adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacţiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepţia cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleaşi criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienţii care tolerează doza de axitinib de 7 mg de două ori pe zi.

Atunci când este necesară reducerea dozei, doza de axitinib poate fi redusă la 3 mg de două ori pe zi şi, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

1. agravarea insuficienţei cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib
2. persistenţa hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienţii care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului şi reiniţierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.
3. prezenţa semnelor sau simptomelor sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă, impune întreruperea definitivă a tratamentului cu axitinib
4. proteinuria moderată până la severă, impune reducerea dozei de axitinib sau întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib
5. insuficienţa hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)
6. scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului
7. apariţia IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei
8. apariţia perforaţiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului
9. apariţia evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei
10. apariţia evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii vor fi monitorizaţi:
• imagistic, prin examen CT/RMN
• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficienţă cardiacă
• periodic, pentru evaluarea FE_{vs}
• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale şi trataţi corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienţii cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizaţi pentru a depista apariţia hipotensiunii arteriale.
• periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
• periodic, pentru evaluarea funcţiei tiroidiene
• periodic pentru detectarea creşterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
• periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariţia evenimentelor venoase embolice şi trombotice şi a evenimentelor arteriale embolice şi trombotice
• periodic pentru depistarea simptomelor de perforaţie gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
• periodic pentru detectarea afecţiunilor cutanate şi ale ţesutului subcutanat
• periodic pentru depistarea agravării proteinuriei şi apariţia sau agravarea insuficienţei renale
• periodic pentru identificarea disfuncţiei hepatice.

VI. Prescriptori - medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicaţie:

• Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)

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

• Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esenţială (TE)

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

• Policitemia vera (PV)

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

II. Criterii de includere:

Mielofibroza

• tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi cu:
- mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.

Policitemia Vera

• tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree
- Rezistenţa la hidroxiuree:
1. Tromboze sau hemoragii

sau

2. Simptome persistente legate de boală
sau
După 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:
a. Necesar de flebotomii pentru a menţine nivelul hematocrit < 45%
sau
b. Numărul de leucocite >10 x 10^9/l şi numărul de trombocite > 400 x 10^9/l
sau
c. Reducerea splenomegaliei ≤ 50% sau eşec în obţinerea dispariţiei simptomatologiei determinate de splenomegalie
- Intoleranţa la hidroxiuree
1. Toxicitate hematologica la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obţine un răspuns complet sau parţial:
a. Numar absolut de neutrofile <1,0 x 109/l sau
b. Număr de trombocite <100 x 109/l sau
c. Hemoglobină <10 g / dl
sau
2. Toxicitate non-hematologica la orice doză de HU:
a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau
b. Manifestări mucocutanate sau
c. Simptome gastro-intestinale sau
d. Pneumonită sau
e. Febră

III. Criterii de excludere de la tratament:
1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
2. Sarcina
3. Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:
A. Mielofibroza primară (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):
• Criterii majore (obligatorii):
- Proliferare megacariocitară şi atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
- Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV şi alte neoplazii mieloide
- Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidenţierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
• Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
- Leucoeritroblastoza
- Creşterea nivelului seric al LDH
- Anemie
- Splenomegalie palpabilă
B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) şi post Trombocitemie Esenţială (TE)
(Conform IWG-MRT (Internaţional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))
• Post PV:
- Criterii necesare (obligatorii):
o Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
o Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
- Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
o Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive
o Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
o Splenomegalie evolutivă
o Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpiraţii nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută
• Post TE:
- Criterii necesare (obligatorii):
o Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
o Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
- Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
o Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal
o Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
o Splenomegalie evolutivă
o Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febra de origine necunoscută
o Valori crescute ale LDH
C. Policitemia vera (Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)
• Criterii majore
- Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbaţi sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbaţi şi > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.
- Biopsie a măduvei osoase care să evidenţieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoţită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
- Prezenţa mutaţiei la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.
• Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore şi criteriul minor)
- Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

V. Tratament:
Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.
Doze:
• Mielofibroza primară / secundară:
Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este:
- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100.000/mmc şi 200.000/mmc, şi
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200.000/mmc.
- există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50.000/mmc şi < 100.000/mmc. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi
Ajustările dozei:
- Dozele trebuiesc crescute treptat pe baza profilului de siguranţă şi eficacitate.
- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50.000/mmc sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mmc. După revenirea numărului de trombocite şi neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi şi, treptat, se poate creşte 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/mmc, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- Doza iniţială 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
Insuficienţa renală:
- La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza iniţială

recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienţii cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi.

- Doza iniţială la pacienţii cu MF şi 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 administrate postdializă şi numai în ziua efectuării acesteia.
  - o doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite între 100.000/mm^3 şi 200.000/mm^3.
  - o doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite > 200.000/mm^3.
  - o 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 şedinţă de dializă.

Insuficienţa hepatică:

- La pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică, doza iniţială recomandată în funcţie de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% şi va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii.

• Policitemia vera (PV)

Doza iniţială 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 şi 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 şi, treptat, se poate creşte doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite şi neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza iniţială 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

Insuficienţa renală:

- Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi insuficienţă renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.
- Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficienţa hepatică:

- La pacienţii cu orice insuficienţă hepatică, doza iniţială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii medicamentului

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

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, atât timp cât există beneficiu clinic care poate fi obţinut (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-şi administreze doza următoare aşa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului:

- înainte de iniţierea 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 indicaţiilor clinice.
- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creşteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) şi trigliceride).
- examinarea cutanată periodică la pacienţii 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 şi carcinom cu celule Merkel, la pacienţii trataţi cu ruxolitinib; celor mai mulţi dintre aceşti pacienţi li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree şi au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fără a putea fi stabilită o relaţie 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 puţin 3 luni de tratament cu ruxolitinib în doză optimă este < 25%, se recomandă creşterea dozei în funcţie de numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină
- dacă există o creştere cu cel puţin 50% a lungimii splinei faţă de cel mai bun răspuns obţinut, se recomandă creşterea dozei în funcţie de numărul de trombocite şi nivelul de hemoglobină
- dacă apare anemie dependentă de transfuzii: cel puţin 4 unităţi de masă eritrocitară în 8 săptămâni, care apar la cel puţin 6 luni de la iniţierea tratamentului cu ruxolitinib, se recomandă scăderea dozei de ruxolitinib

Criterii de întrerupere a tratamentului:

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condiţiile administrării dozei maxime tolerate
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

VI. Prescriptori:

1. iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM

I. Indicaţia terapeutică

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost trataţi anterior cu sorafenib

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani

• Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienţilor deja diagnosticaţi cu cirozǎ

• Pacienţi cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecţie, transplant hepatic, ablaţie locala, chimio-embolizare sau Sorafenib

• Eşec al tratamentului anterior cu Sorafenib

• Toleranta buna la tratamentul anterior cu Sorafenib, definita prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puţin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib

• Funcţie hepatica conservata (în opinia medicului curant)

• Parametri hematologici, hepatici, renali şi de coagulare adecvaţi (în opinia medicului curant)

• status de performanţă ECOG - 0, 1

CRITERII DE EXCLUDERE

• transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic

• tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib

• oprirea definitiva a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicităţii legata de Sorafenib

• afectare cardiaca (în opinia medicului curant)

• insuficienta hepatica scor Child-Pugh B sau C

III. Doze şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeaşi zi, imediat ce pacientul îşi aminteşte. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei şi măsurile care trebuie luate în cazul reacţiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară - se găsesc în RCPul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeaşi oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, după o masă uşoară care conţine mai puţin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă uşoară (cu un conţinut lipidic scăzut) include 1 porţie de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere şi 1 ceaşcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienţă hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte expunerea, siguranţa şi eficacitatea între pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste) şi cei mai tineri.

Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:

• Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totală)
• Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serică, INR)
• Examen sumar de urina/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
• Evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie)
• Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen şi pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eşecul tratamentului** (pacienţii cu progresie radiologică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorinţa pacientului** de a întrerupe tratamentul

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranţei globale la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienţi, iar expunerea poate fi crescută la aceşti pacienţi.

Infecţii

Regorafenib a fost asociat cu o incidenţă crescută a infecţiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecţiei, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenţie medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

Perforaţie şi fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienţii care dezvoltă perforaţii sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă şi infarct

La pacienţii care prezintă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Regorafenib până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Regorafenib trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor şi a riscurilor potenţiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenib trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariţiei unei crize hipertensive.

Anevrisme şi disecţii arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenţie în considerare la pacienţii cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la bărbaţi şi femei

Femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care este absolut necesar şi după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă şi a riscului pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM

I. Indicaţii:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutaţia BRAF V600.

II. Criterii de includere

• Melanom malign avansat local şi sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic şi testat genetic pentru depistarea mutaţiei BRAF V600 E sau K (prezenţa)
• Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţa (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
• Funcţie hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

• Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
• Pacienţi în curs de radioterapie sau la mai puţin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
• Sindrom de alungire a intervalului QT
• Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
• Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Dabrafenib
• Anomalii funcţionale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
• Pacienta însărcinată sau care alăptează
• Alergie la excipienţii Dabrafenib

• Insuficienţă renală

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

• hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)

• evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor III C şi IV (CT de regiune toracică nativ + substanţă de contrast şi CT abdomen nativ+substanţă de contrast)

Doze

Doza recomandată de dabrafenib este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

• Prima reducere 100 mg de două ori pe zi

• A doua reducere 75 mg de două ori pe zi

• A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Modificarea dozei în în funcţie de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)

• Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

• Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

• Grad 4

Opriţi permanent tratamentul sau întrerupeţi-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Notă

*) Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

• hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic

• ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament şi apoi din 12 în 12 săptămâni)

• examen clinic şi imagistic - CT torace şi abdomen nativ şi cu substanţa de contrast

• monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate şi/sau non-cutanate

• evaluare dermatologică a tuturor pacienţilor înaintea iniţierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.

• consult oftalmologie şi monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie şi dureri la nivelul ochilor

• în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienţii trebuie, ulterior, monitorizaţi (amilaza şi lipaza serică)

• monitorizarea suplimentară a INR la pacienţii care primesc tratament cu dabrafenib şi warfarină

• monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Decesul pacientului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice)

• Toxicităţi inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmice, creatinină > 1,5 x LSN) (la latitudinea medicului curant)

• Temperatura este ≥ 38,5° C (la latitudinea medicului curant)

• Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.

2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie completă.

II. Criterii de includere

- Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

- Melanom malign avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),

sau

- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecţia completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicaţia de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)

- Prezenta mutaţiei BRAF V600 (pentru ambele indicaţii)

- Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

- Alăptarea

- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)

- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)

- Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF*)

*) Nota: Pacienţii cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat şi alte linii de tratament pot fi retrataţi cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaţionale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

IV. Posologie

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicaţia de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenta (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

Doze omise

În cazul omiterii unei doze de **dabrafenib**, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se

administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghiţite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib şi trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienţi:

Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale dabrafenib care nu au fost observate şi la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficienţă hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.

Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv).

Pacienţii trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

• Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcţie de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

a. Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

b. Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

c. Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Doza iniţială - 150 mg de două ori pe zi
- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

- Doza iniţială - 2 mg o dată pe zi
- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi
- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi
- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)
- Examen ginecologic şi urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor:

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

O altă neoplazie malignă/recurentă non-cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului şi al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui şi abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la iniţierea şi la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutaţie BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore şi hemoragii letale, au avut loc la pacienţii cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită şi irită la pacienţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamaţia oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamaţiei oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Pacienţii cu evenimente febrile neinfecţioase grave au răspuns bine la întreruperea

dozei şi/sau scăderea dozei şi la tratamentul de susţinere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficienţă ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficienţă renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeaşi doză.

Erupţii cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei şi a lipazei serice.

Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienţii prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a braţelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib şi dabrafenib în cazul apariţiei emboliei pulmonare care poate fi letală.

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

- **Decesul pacientului**
- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
- **Decizia** medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM

I. Indicaţii terapeutice

- Pacienţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistenţă la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib sau nilotinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I
- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistenţă la dasatinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulţi cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutaţie genetică denumită mutaţie T315I:

• leucemie mieloidă cronică (LMC)
• leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani
- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepţie eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaţilor li se va recomanda să nu procreeze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza iniţială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienţii cu LMC-fază cronică care au obţinut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite şi factorii de creştere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice şi non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienţii cu reacţii adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creşterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate iniţial, conform indicaţiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:

• creşterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentraţiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1;

• Pancreatită de gradul 3: Apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;

• Pancreatită de gradul 4: se opreşte administrarea ponatinib.

- când număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,0 x 10^9/l sau trombocite < 50 x 10^9/l sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:

• prima apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza iniţială de 45 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l

• a doua apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/L şi trombocite ≥ 75 x 10^9/L

• a treia apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l

- în cazul reacţiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienţii ale căror reacţii adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib şi se poate avea în vedere creşterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariţia reacţiei adverse, conform indicaţiilor clinice).
- afectarea funcţiei hepatice: (creştere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib

• apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se monitorizează funcţia hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 3 x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

• apariţie la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

• apariţie la doza de 15 mg: se opreşte administrarea ponatinib

• creşterea AST sau ALT ≥ 3 x VN concomitent cu creşterea bilirubinei > 2 x VN şi a fosfatazei alcaline < 2 x VN: se opreşte administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

• înaintea începerii tratamentului
- evaluarea funcţiei cardiace şi vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcţiei hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.
• periodic
- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicaţiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni şi apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reacţii adverse severe (pancreatita grad 4; insuficienţa hepatică severă; ocluzie vasculară etc.)
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- eşecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 174 cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM

1. <u>CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)</u>

I. Indicaţia terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):

CABOZANTINIB este indicat în tratamentul carcinom renal non-urotelial în stadiu avansat:

1) Ca tratament de primă linie la pacienţii adulţi netrataţi anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil (conform IMDC).

2) La pacienţi adulţi care au urmat anterior o terapie ţintită asupra factorului de creştere al endoteliului vascular (FCEV).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pentru indicaţia nr 1:
• vârsta ≥ 18 ani
• pacienţi cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom renal non-urotelial
• pacienţii cu carcinom renal non-urotelial netrataţi anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil conform IMDC
• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2
• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

Pentru indicaţia nr 2:
• vârsta ≥ 18 ani
• pacienţi cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom renal non-urotelial
o Tratament anterior specific (inclusiv ICI - inhibitorii punctelor de control immune - "imunoterapie"), din care cel puţin o linie reprezentata de TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)
o Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal
o Efecte adverse intolerabile la terapia anterioara (tratament anterior întrerupt definitiv datorita toxicităţii)
• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2
• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

Pentru indicaţia nr 1:
• pacienţii cu status de performanţă > 2
• pacienţii cu carcinom renal non-urotelial cu risc favorabil conform criteriilor IMDC
• pacienţi cu funcţie biologică alterată (în opinia medicului curant)
• pacienţi cu afecţiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbţia medicamentului pe cale orală
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi Pentru indicaţia nr 2:
• pacienţii cu status de performanţă > 2
• tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al căilor TORC/PI3k/ART sau pacienţi care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib şi au prezentat progresie sau toxicitate
• pacienţi cu funcţie biologică alterată (în opinia medicului curant)
• pacienţi cu afecţiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbţia medicamentului pe cale orală.
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

III. Doza şi mod de administrare

Pentru carcinomul renal non-urotelial doza recomandată de CABOZANTINIB este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi nu trebuie să fie zdrobite. Pacienţii trebuie instruiţi să nu consume alimente cu cel puţin 2 ore înainte de şi timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

Abordarea reacţiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului şi/sau reducerea dozei de CABOZANTINIB. Atunci când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la următoarea doză.

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariţie a reacţiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

IV. Monitorizarea tratamentului:

ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:
• Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT)
• Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
• Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
• Evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie)
• Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eşecul tratamentului** (pacienţii cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorinţa pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenţie pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. În general, evenimentele care au un debut precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria şi evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamaţii ale mucoaselor, constipaţie,

diaree, vărsături).

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Pacienţi cu insuficienţă renală

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienţi.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru aceşti pacienţi. Nu există experienţă clinică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerele pacienţilor de sex masculin trataţi cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienţii de sex masculin şi feminin, precum şi partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 4 luni după încheierea terapiei.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidenţiat efecte embrio-fetale şi teratogene. Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă cabozantinibul şi/sau metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potenţiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu cabozantinib şi timp de cel puţin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

2. CARCINOMUL HEPATOCELULAR (CHC)

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Cabozantinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulţii care au fost trataţi anterior cu sorafenib.

Acesta indicaţie se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Vârsta ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil
- Tratament anterior cu Sorafenib
- Progresie după cel puţin un tratament sistemic anterior pentru CHC
- Funcţie hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali şi de coagulare adecvaţi (în opinia medicului curant)
- Scor Child-Pugh A
- Status de performanţă ECOG - 0, 1

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinib

III. Tratament şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinib este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienţii trebuie instruiţi să nu consume alimente cu cel puţin 2 ore înainte de şi timp de o oră după administrarea Cabozantinib. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la următoarea doză.

Ajustări ale dozelor

Abordarea reacţiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului şi/sau reducerea dozei de Cabozantinib. Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puţin de 12 ore până la următoarea doză

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariţie a reacţiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Insuficienţa hepatică

Nu există experienţă clinică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Insuficienţă renală

Cabozantinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienţi.

Vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinib la pacienţii vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

IV. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE INIŢIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, INR, TGO, TGP, bilirubina totală)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eşecul tratamentului** (pacienţii cu progresie radiologică sau clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorinţa pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare- a se vedea cap VI de la pct. 1

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• Leucemie limfatică cronică (LLC)
• Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
• Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
• Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
  • ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax*)
  • pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie sau în în asociere cu bendamustina şi rituximab (BR)
  • boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
  - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
  - cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară - în monoterapie
  - în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză şi dozări)

---

*) Pacienţii adulţi cu LLC netrataţi anterior care sunt în tratament cu ibrutinib în monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinaţia cu Venetoclax dacă se consideră necesar conform modului de administrare din RCP).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- sarcină
- insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentraţie 140 mg, 280 mg, 420 mg şi 560 mg
- capsule, concentraţie 140 mg

Doze

- Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

Medicamente asociate

- **Pentru tratamentul asociat cu R în LLC prima linie**
- Rituximab 50 mg/m^2 IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m^2 IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m^2 IV, ziua 1, ciclurile 3 - 7
- **Pentru tratamentul asociat cu R în MW**
- Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m^2 timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 1 - 4**) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 17 - 20**) la un interval de 3 luni
- **Pentru tratamentul asociat cu BR:**
- Doza de bendamustină este de 70 mg/m^2 administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 şi 3, şi în Ciclurile 2 - 6, în Zilele 1 şi 2 timp de până la 6 cicluri.
- Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m^2, în primul ciclu, Ziua 1, şi la o doză de 500 mg/m^2 în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua .
- **Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:**
- Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 şi 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărţită între ziua 1 (100 mg) şi ziua 2 (900 mg)
- **Pentru tratamentul asociat cu venetoclax**
- În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, ibrutinib trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de ibrutinib plus venetoclax.
- Venetoclax se administrează zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, şi continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg şi, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic

În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeaşi zi. În cazul în care pacientul a omis o doză şi au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi 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.

În cazul utilizării ibrutinib în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca acesta să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeaşi zi

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă şi nu trebuie sparte sau mestecate. **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Sarcină
- La pacienţii trataţi cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare
- La pacienţii cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de titrare a dozei

Ajustarea dozelor

- Terapia cu ibrutinib trebuie întreruptă în cazul apariţiei insuficienţei cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz detoxicităţi non-hematologice de grad ≥ 3, în caz de neutropenie de grad ≥ 3 însoţită de infecţie sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea iniţială (de recuperare), se reia terapia cu ibrutinib la doza recomandată conform tabelelor de mai jos.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficienţă cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariţia toxicităţii	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Insuficienţă cardiacă de grad 2	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
	A treia	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Aritmii cardiace de gradul 3	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic*)	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic*)
	A doua	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Insuficienţă cardiacă de grad 3 sau 4 Aritmii cardiace de gradul 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	

*) Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariţia toxicităţii	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Toxicităţi non-hematologice de grad 3 sau 4	Prima*)	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecţie sau febră	A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
Toxicităţi hematologice de grad 4	A patra	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA

*) La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeaşi doză sau cu o doză mai mică, pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

- pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei
- insuficienţa renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţa renală; la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficienţa hepatică - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child- Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.
- Omiterea dozei- în cazul în care se omite administrarea dozei de ibrutinib la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeaşi zi, revenind la programul normal în ziua următoare.Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Interacţiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acţiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acţiunea ibrutinib şi trebuiesc evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

• În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puţin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.

• În cazul inhibitorilor moderaţi: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.

- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă uşor CYP3A.
- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentraţia plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacientului pentru lipsa eficacităţii.

Inductorii slabi pot fi utilizaţi concomitent cu ibrutinibul cu condiţia monitorizării pacienţilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Pentru Venetoclax- a se vedea protocolul terapeutic L01XX52

Perioada de tratament.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi infecţii, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcţiei hepatice, renale, electroliţilor, EKG; efectuarea iniţial şi apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia febrei, neutropeniei şi infecţiilor şi trebuie instituită terapia antiinfecţioasă adecvată, după caz.

La pacienţii cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecţii acute şi antecedente de fibrilaţie atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienţilor pentru fibrilaţie atrială. Pacienţii care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluaţi clinic şi EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacienţilor care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament şi luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstiţială.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL şi LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

• criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei şi

• clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

- Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcină.

Notă: Dacă se suspectează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie întrerupt până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic şi măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferinţă cu substanţă de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN-ul virusului JC şi repetarea evaluărilor neurologice.

Particularităţi:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC/SLL trataţi cu ibrutinib, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.

VIII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - NU trebuie administraţi concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peşte şi preparatele cu vitamina E.
- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi postoperator în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezenţa semnelor de boală pulmonară interstiţială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib şi se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile şi beneficiile tratamentului cu ibrutinib şi în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienţii cu fibrilaţie atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele

terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.

- La pacienţii cu fibrilaţie atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienţii cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauţie şi monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepţie.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
• testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
• la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice
- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toţi pacienţii cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală şi de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei. Trebuie evaluaţi factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariţie al SLT şi trebuie asigurată o hidratare profilactică şi trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienţilor înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT. Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toţi pacienţii, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu şi creatinină) şi trebuie corectate valorile anormale pre-existente

IX. PRESCRIPTORI

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

Cancerul pulmonar

I. Indicaţii

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), trataţi anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

• Vârsta peste 18 ani
• Indice al statusului de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
• Diagnostic histologic de carcinom fără celulă mică al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.
• Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experienţă
• Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică
• Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)

III. Criterii de excludere

• Insuficienţă hepatică moderată sau severă
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Absenţa rearanjamentelor genei ALK.

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie iniţiat şi supervizat de un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă şi validată pentru identificarea pacienţilor cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competenţă în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în acelaşi moment al zilei. Doza maximă recomandată, administrată cu alimente, este de 450 mg administrată oral, zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existenţa unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoare doză nu este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente, în acelaşi moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă uşoară până la completă. Capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Dacă apar vărsături pe durata tratamentului, pacientul nu trebuie să administreze o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu doza următoare programată.

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienţii care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei şi/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcţie de siguranţă şi tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacţii adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient şi tratarea reacţiilor adverse cu măsuri standard de susţinere.

Reducerea dozelor se va face conform indicaţiilor şi recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Ceritinib

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 3 - 6 luni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
• În cazul apariţiei efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

VI. Situaţii speciale - populaţii speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă deoarece nu există experienţă privind administrarea ceritinib la această populaţie.

Insuficienţă hepatică

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauţie deosebită la tratarea pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă şi doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele limitate privind siguranţa şi eficacitatea ceritinib la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienţii cu vârste de peste 85 ani.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea ceritinib la copii şi adolescenţi cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauza)

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepţie extrem de

eficace în timpul utilizării Ceritinib şi timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidenţierea efectelor toxice asupra funcţiei de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă ceritinib/metaboliţii acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidenţierea progresiei imagistice la pacienţi care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.

• Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 150 mg)

• Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 177, cod (L01XE33): DCI PALBOCICLIBUM

I. Indicaţii

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

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienţi 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).

_____

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: paciente cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la paciente 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 combinaţiei hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.

II. Criterii de includere în tratament:

- diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârsta peste 18 ani;
- indice al statusului de performanţă ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

III. Criterii de excludere din tratament:

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

IV. Tratament

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând 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 şi 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 şi ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinaţia palbociclib plus fulvestrant şi pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agonişti 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 şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi 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 pacienţii care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece palbociclib are proprietăţi mielosupresive.

VI. Întreruperea tratamentului:

- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);
- toxicităţi inacceptabile;
- dacă din cauza reacţiilor adverse este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi.

VII. Prescriptori: iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 178 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB

Definiţia afecţiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. INDICAŢII: Osimertinib este indicat pentru:

• Tratamentul adjuvant după rezecţia tumorală completă la pacienţii adulţi cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB - IIIA, ale căror tumori prezintă deleţii în exonul 19 sau mutaţie de substituţie în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)

• Tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)

• Tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

• vârstă peste 18 ani

• status de performanţă ECOG 0-2

• pacienţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)

- Ca terapie adjuvantă în stadiul IB-IIIA,la pacienţii cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) după rezecţie tumorală completă
- Ca terapie de prima linie, în stadiul local avansat sau metastazat, la pacienţii cu mutaţii activatoare activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)
- Ca terapie de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR) în stadiul local avansat sau

metastazat la pacienţii cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR; prezenţa mutaţiei pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de ţesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obţinut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă şi rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariţiei rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicaţia de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR - pentru indicaţia de adjuvanţă şi de linia 1 nu este necesară prezenţa mutaţiei T790M)

III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:

• Insuficienţa hepatică severă: siguranţa şi eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu este recomandată.

• Boală interstiţială pulmonară/pneumonită

• Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puţin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea iniţială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)

• Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă

• Pacienţii care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă

• Pacienţi cu sindrom congenital de QT prelungit

• Sarcina/alăptarea

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

IV. DURATA TRATAMENTULUI: până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile. **Tratamentul cu Osimertinib se continua conform indicaţiei, atât timp cât există beneficii clinice şi nu apar toxicităţi care să ducă la discontinuare.**

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeaşi oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcţie de parametrii individuali de siguranţă şi tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienţi

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă, greutate corporală, sex, rasă şi statutul de fumător.

VI. MONITORIZARE:

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacienţii care prezintă semne de progresie imagistica, prin evaluarea balanţei beneficii - riscuri, medicul poate continua tratamentul, atât timp cât consideră că pacientul continuă să aibă un beneficiu clinic.

VII. PRESCRIPTORI: Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB

I. Indicaţia terapeutică

Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK). Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, trataţi anterior cu crizotinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani,

• neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutaţie ALK pozitivă, stadiul III B sau IV.

• status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2

• funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

• pacienţii cu status de performanţă > 2

• hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi

III. Doza şi mod de administrare

Doza recomandată de Alectinib este de 600 mg (patru capsule de 150 mg) administrată de două ori pe zi, împreună cu alimente (doză zilnică totală de 1200 mg).

Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de iniţiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

Durata tratamentului

Tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii intolerabile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienţii îşi pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienţii nu trebuie să-şi administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienţii trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

Ajustarea dozelor

Gestionarea reacţiilor adverse poate necesita reducerea dozelor, întreruperea temporară a administrării sau oprirea permanentă a tratamentului cu Alectinib. Doza de Alectinib trebuie redusă în etape de 150 mg de două ori pe zi, în funcţie de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienţii nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile În RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

IV. Monitorizarea tratamentului:

EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ va conţine:

- Examene imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecţiunii - examen Computer tomograf/RMN/alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT etc.) în funcţie de decizia medicului curant;

- Evaluare biologica (biochimie, hematologie etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare

- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ŞI A TOXICITĂŢII:

- evaluare imagistică la un interval de 8 - 12 săptămâni (în funcţie de posibilităţi)

- evaluare biologică (biochimie, hematologie etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora

- alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Alectinib

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eşecul tratamentului** (pacienţi cu progresie radiologică, în absenta beneficiului clinic)

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorinţa pacientului** de a întrerupe tratamentul

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Efectul vârstei, greutăţii corporale, rasei şi sexului

Datele privind pacienţii cu valori foarte mari ale greutăţii corporale (> 130 kg) nu sunt disponibile

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu Alectinib. Femeile aflate la vârsta fertilă care sunt tratate cu Alectinib trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficienţă înaltă pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib.

Sarcina

Femeile care sunt tratate cu Alectinib care rămân gravide pe durata tratamentului cu Alectinib sau în interval de 3 luni după ultima doză administrată de Alectinib, trebuie să contacteze medicul şi trebuie avertizate cu privire la efectele potenţiale nocive asupra fătului.

Alăptarea

Mamele trebuie instruite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Alectinib.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

A. Leucemie Acută Mieloida (LAM) cu mutaţie FLT3

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• Leucemie acută mieloida (LAM) cu mutaţie FLT3

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

Pacienţii adulţi nou diagnosticaţi cu leucemie acută mieloida (LAM), cu mutaţie FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducţie cu daunorubicină/antracicline şi citarabină şi de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienţii cu răspuns complet, ca tratament de întreţinere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienţii cu LAM trebuie să se obţină o confirmare a mutaţiei FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD]).

III. CONTRAINDICAŢII:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu
• inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice
• satisfăcătoare, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a se depista apariţia
• toxicităţilor legate de midostaurin
• Sarcina şi alăptarea

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

Tratamentul cu midostaurin trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghiţite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate şi a se evita gustul neplăcut al conţinutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală şi în funcţie de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8 - 21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducţie şi consolidare, iar ulterior, la pacienţii cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreţinere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienţii cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiţionare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienţii cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei şi oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienţi cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducţie, consolidare şi întreţinere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeaşi doză când infiltratul ajunge la grad ≤1.
	Alte toxicităţi nonhematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicităţile considerate a fi cel puţin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2, apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec şi ≤ 500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza iniţială în ciclul următor, cu condiţia ca intervalul QTc să ajungă la ≤470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza iniţială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreţinere	Neutropenie de grad 4 (NAN <0,5 x 10^9/l)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori ≥ 1,0 x 10^9/l, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN <1,0 x 10^9/l) persistă > 2 săptămâni şi se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se opreşte definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienţii o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:

• Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la iniţierea tratamentului.

• Orice infecţie gravă activă trebuie să fie controlată înainte de iniţierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor, inclusiv orice infecţii asociate dispozitivelor şi, dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt

tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
• În cazul pacienţilor cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauţie iar aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul iniţial şi în timpul tratamentului).
• Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstiţială (BPI) sau pneumonită şi tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
• Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin şi să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
• Din cauza posibilelor reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
• Precauţii şi monitorizare atentă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:
Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

B. Mastocitoza sistemică

I. Indicaţia terapeutică: Mastocitoza Sistemică (MS)
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
Diagnosticul mastocitozei sistemice
Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:
Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă şi/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).
Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:
• Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate;
• Mutaţii activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte ţesuturi;
• Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 şi/sau CD2;*
• Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienţii cu o boală hematologică mieloidă asociată).
• Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplineşte **1 criteriu major şi 1 criteriu minor**, sau **3 criterii minore**.
CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" şi "C".
Semne "B": apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite şi expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidenţierea leziunilor de organ.
1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (şi / sau > 1% prin citometrie în flux) şi nivelul seric al triptazei > 200 µg /l
2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, şi criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie şi / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficienţă de organe.
Semne "C":
Apreciază insuficienţa de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).
1. citopenie (neutrofile <1,0 ▪ 10^9/l, hemoglobină <10 g/dl şi/sau trombocite <100.
2. 10^9/l), datorită disfuncţiei medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare
3. cu semne de malignitate
4. hepatomegalie cu insuficienţă hepatică şi/sau ascită şi/sau hipertensiune portală
5. splenomegalie - splină palpabilă cu hipersplenism
6. malabsorbţie cu hipoalbuminemie şi pierdere în greutate
7. leziuni osteolitice semnificative şi/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală
8. cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament
Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienţii adulţi cu:
- Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociata MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)
MS-NHA MS cu semne displazice sau proliferative în ţesutul hematopoietic
MSA MS cu cel puţin 1 semn C
LCM peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicaţii
- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienţi
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenţi ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):
Tratamentul cu midostaurin trebuie iniţiat de către un medic cu experienţă în gestionarea pacienţilor cu afecţiuni hematologice.
Doze
Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.
Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant.
Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.
Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei şi oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienţi cu MSA, MS-NHA sau LCM

Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
NAN < 1,0 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii fără LCM sau NAN sub 0,5 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii cu valoare NAN iniţială de 0,5 - 1,5 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la ≥ 1,0 x 10^9/l, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de > 21 zile şi se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Număr de trombocite sub 50 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii fără LCM sau număr de trombocite sub 25 x 10^9/l atribuit Midostaurin la pacienţii cu număr iniţial de trombocite de 25 - 75 x 10^9/l	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu 50 x 10^9/l, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de > 21 zile

	şi se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Valoarea hemoglobinei sub 8 g/dl atribuită Midostaurin la pacienţii fără LCM sau anemie cu potenţial letal, atribuită Midostaurin la pacienţii cu valoare iniţială a hemoglobinei de 8 - 10 g/dl	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8 g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de > 21 zile şi se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Greaţă şi/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei anti-emetice optime	Se întrerupe administrarea Midostaurin timp de 3 zile (6 doze), apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte treptat doza la 100 mg de două ori pe zi.
Alte toxicităţi non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ≤ 2, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi şi, dacă această doză este tolerată, se creşte doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤ 2 în maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin.
NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome uşoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potenţial fatal.	

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

• Numărul de limfocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la iniţierea tratamentului.

• Orice infecţie gravă activă trebuie să fie controlată înainte de iniţierea tratamentului. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor, inclusiv orice infecţii asociate dispozitivelor şi, dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.

• În cazul pacienţilor cu risc cardiac, midostaurin trebuie utilizat cu precauţie, iar aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul iniţial şi în timpul tratamentului).

• La pacienţii care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente şi/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauţie.

• Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită şi tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienţii care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).

• Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului şi să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului

• Din cauza posibilelor reacţii adverse grave la sugarii alăptaţi, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului şi timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.

• Precauţii şi monitorizare atentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

• Nu există date suficiente la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă pentru a sugera necesitatea ajustării dozei.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariţia unor toxicităţi inacceptabile sau intoleranţă.

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului - pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parţial
- (RP), îmbunătăţire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.
- RC toate cele 4 criterii cel puţin 12 săptămâni:

o lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat

o triptaza serică < 20 ng/ml

o remisiune hematologică periferică cu neutrofile > 1 x 10^9/l, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > 100 x 10^9/l

o hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie

- RP toate cele 3 criterii cel puţin 12 săptămâni în absenţa RC şi progresiei de boală (PB):

o Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în măduva osoasă şi/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie

o Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depăşeşte 40 ng/ml)

o Rezoluţia a cel puţin unei leziuni de organ demonstrate bioptic (semn C)

- ÎC cu durata de răspuns cel puţin 12 săptămâni:

o Necesită cel puţin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/şi hematologic în absenţa RC/RP sau PB.

VII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181 cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM

I. Indicaţii

Ribociclib este indicat:

1. în tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorii 2 neu al factorului de creştere epidermică (HER 2), ca terapie hormonală iniţială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absenţa crizei viscerale*) simptomatice cu implicaţii majore asupra prognosticului vital pe termen scurt

2. în tratamentul femeilor cu cancer mamar, în stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi fără receptor 2 al factorului uman de creştere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal iniţial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonală anterioară

*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente 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 combinaţiei hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice**

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) prezenţi (expresie pozitivă) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2

- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă
- Efectuarea EKG înaintea instituirii terapiei cu Ribociclib, din care să rezulte un interval QTcF < 450 msec

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicaţia concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute şi recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromatază (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului:

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu Ribociclib. După iniţierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu şi la începerea celui de-al doilea ciclu, apoi, conform indicaţiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Ribociclib are proprietăţi mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)
- Toxicităţi inacceptabile
- Dacă, datorită reacţiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM

I. Indicaţia terapeutică

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv şi receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal iniţial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib, în asociere cu tratament hormonal, este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2)-negativ şi ganglioni limfatici pozitivi care prezintă risc înalt de recidivă.

La femeile aflate în pre-sau perimenopauză, tratamentul hormonal cu inhibitor de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) şi expresie negativa pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Sex feminin
- Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

B. Cancer mamar incipient

- femei şi bărbaţi cu cancer mamar incipient HR-pozitiv, HER2-negativ, cu ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc înalt de recidivă
- Riscul înalt de recidivă a fost definit pe baza unor caracteristici clinice şi anatomopatologice:
  - fie ≥ 4 ganglioni limfatici axilari pozitivi,
  - fie 1 - 3 ganglioni limfatici axilari pozitivi şi cel puţin unul dintre criteriile următoare:
    - o dimensiune a tumorii ≥ 5 cm
    - o tumoră de grad histologic 3 (G3)
- Pacienţii pot primi un tratament locoregional cu intenţie curativă (asociat sau nu cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă), pe care să-l finalizeze înainte de iniţierea terapiei cu abemaciclib în combinaţie cu terapie hormonală şi să se fi recuperat de pe urma reacţiilor adverse acute ale oricărui tratament specific efectuat anterior
- Pot fi incluşi pacienţi care au primit deja până la 12 săptămâni de tratament hormonal adjuvant înainte de iniţierea abemaciclib şi care au mai puţin de 16 luni de la intervenţia chirurgicală definitivă
- Vârsta minimă 18 ani, status de performanţă ECOG 0-1

2. Criterii de excludere:

A. Cancer mamar avansat sau metastatic:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablaţie ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH
- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

B. Cancer mamar incipient

- Pacienţi cu cancer mamar inflamator
- Pacienţi cu tratament endocrin anterior preventiv pentru cancer mamar (tamoxifen sau inhibitor de aromatază) sau raloxifen
- Metastaze la distanţă
- Istoric de cancer mamar anterior, cu excepţia carcinomului ductal in situ tratat prin monoterapie locoregională cu mai mult de 5 ani înainte

III. Tratament:

Abemaciclib în asociere cu tratament hormonal

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

A. Cancer mamar avansat sau metastatic

Abemaciclib trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib trebuie administrat continuu, pe o **perioadă de doi ani** sau până la **recidiva bolii** sau **apariţia toxicităţii** inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să îşi administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Modificările dozei de ABEMACICLIB - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului

(RCP)

	Doza de Abemaciclib ca tratament asociat
Doza recomandată	150 mg de două ori pe zi
Prima ajustare a dozei	100 mg de două ori pe zi
A doua ajustare a dozei	50 mg de două ori pe zi

IV. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Sarcina şi alăptarea. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepţia cu barieră dublă) pe parcursul tratamentului şi timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Diareea este o reacţie adversă foarte frecventă. Pacienţii trebuie să înceapă tratamentul cu medicamente antidiareice, cum ar fi loperamida, la primul semn de scaune diareice, trebuie să crească aportul de lichide pe cale orală şi să anunţe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienţilor care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare.

La pacienţii ce prezintă BPI (Boală pulmonară interstiţială)/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

- Tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de iniţierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie ≥ 1500/mm^3, numărul de trombocite ≥ 100000/mm^3, iar valoarea hemoglobinei ≥ 8 g/dl.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, corespunzător indicaţiei pentru care este administrat - boala avansată (metastatică) sau în adjuvanţă.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienţii care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome de infecţie deoarece Abemaciclib are proprietăţi mielosupresive

VII. Întreruperea tratamentului:

A. La pacienţii cu cancer mamar avansat sau metastatic se întrerupe tratamentul la apariţia:

- Progresiei bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic)
- Toxicităţi inacceptabile
- Dacă, datorita reacţiilor adverse, este necesara reducerea dozei sub 100 mg/zi

B. La pacienţii cu cancer mamar incipient se întrerupe tratamentul după 2 ani de la iniţiere sau la apariţia recidivei bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile

VIII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicul în specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul în specialitatea oncologie medicală sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)

I. Indicaţia terapeutică

Este indicat în tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) şi leucovorin (LV), la pacienţi adulţi la care afecţiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabine

Această indicaţie se codifica la prescriere prin codul 105(conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala).

II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• vârsta ≥ 18 ani
• adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.
• boala metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe bază de Gemcitabina.

Tratamentele anterioare pot fi:

- Gemcitabina în monoterapie
- Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menţinere cu Gemcitabina
- Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivate de platină, fluoropirimidine sau Erlotinib
- Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.

• status de performanţă ECOG 0 - 2
• probe biologice care permit administrarea produsului în siguranţă: hemoglobina > 9 g/dl, neutrofile > 1500/mmc, Trombocite > 100.000/mmc, valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor ≤ 2,5 ori LSN sau ≤ 5 ori LSN la pacienţii cu metastaze hepatice şi albumină ≥ 3,0 g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa de bază sau excipienţi
• Sarcină sau alăptare
• Metastaze cerebrale active
• Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente includerii pacientului în tratament
• Insuficienţă cardiacă congestive severă, aritmie ventriculară.

III. Doză şi mod de administrare

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin şi 5-fluorouracil trebuie administrate secvenţial. Doza recomandată şi regimul de ONIVYDE pegylated liposomal este de 70 mg/m^2 administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV 400 mg/m^2 administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU 2400 mg/m^2 administrat intravenos pe parcursul a 46 de ore, la fiecare 2 săptămâni. ONIVYDE pegylated liposomal nu trebuie administrat în monoterapie.

La persoanele cunoscute a fi homozigote pentru alela UGT1A1*28, trebuie luată în considerare o doză iniţială redusă de ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) de 50 mg/m^2 În cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creştere a dozei de ONIVYDE pegylated liposomal la 70 mg/m^2.

ONIVYDE pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare şi administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.

IV. Premedicaţie şi ajustarea dozelor

Se recomandă ca pacienţii să utilizeze o premedicaţie cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT3 (sau alt antiemetic) cu cel puţin 30 de minute înainte de perfuzia cu ONIVYDE pegylated liposomal.

Toate modificările de doze trebuie să se bazeze pe cea mai severă toxicitate precedentă. Dozele de LV nu necesită ajustare. Pentru toxicitatea de gradul 1 şi 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor. Pentru gestionarea toxicităţii determinate de ONIVYDE pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, aşa cum este prezentat în RCP produsului.

În cazul pacienţilor care încep tratamentul cu 50 mg/m^2 de ONIVYDE pegylated liposomal şi nu cresc doza la 70 mg/m^2, prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m^2 şi cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m^2. Pacienţii care necesită o reducere şi mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul

V. Contraindicaţii

• Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi
• Alăptare

VI. Monitorizare

- Monitorizare clinic şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la intervale regulate.

VII. Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă hepatică Nu au fost realizate studii dedicate insuficienţei hepatice cu ONIVYDE pegylated liposomal. Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal trebuie evitată la pacienţii cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) şi alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenţei metastazelor hepatice

Insuficienţă renală Nu au fost realizate studii vizând insuficienţa renală cu ONIVYDE pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară spre moderată). Utilizarea ONIVYDE pegylated liposomal nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă renală severă (CLcr < 30 ml/min).

Vârstnici Patruzeci şi unu la sută (41%) dintre pacienţii trataţi cu ONIVYDE pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.

Copii şi adolescenţi Siguranţa şi eficacitatea ONIVYDE pegylated liposomal la copii şi adolescenţi cu vârsta ≤ 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

VIII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 184, cod (L01XX24): DCI PEGASPARGASUM

I. INDICAŢIE

Pegaspargasum este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii şi adolescenţi de la naştere până la 18 ani şi la pacienţii adulţi.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alte medicamente antineoplazice
- trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat.
- diagnostic de leucemie limfoblastică acută (LAL)
- copii şi adolescenţi de la naştere până la 18 ani şi la pacienţii adulţi.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubină > 3 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).
- Antecedente de tromboză severă în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.
- Antecedente de pancreatită, inclusiv pancreatită asociată unui tratament anterior cu L-asparaginază,
- Antecedente de reacţii hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

IV. TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Pegaspargasum trebuie prescris şi administrat de către medici şi/sau personal medical cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienţii trebuie să fie monitorizaţi îndeaproape şi ţinuţi sub observaţie atentă pentru a identifica orice reacţii adverse pe tot parcursul perioadei de administrare.

Doze

pegaspargasum este, de obicei, administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alţi agenţi antineoplazici.

Copii şi adolescenţi şi adulţi ≤ 21 de ani

Doza recomandată la pacienţii cu o suprafaţă corporală (SC) ≥ 0,6 m^2 şi cu vârsta ≤ 21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/m^2 suprafaţă corporală la interval de 14 zile.

Copii şi adolescenţii cu o suprafaţă corporală < 0,6 m^2 trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulţi>21 ani

Cu excepţia cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulţi cu vârsta > 21 de ani sunt de 2000 U/m^2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/m^2 de suprafaţă corporală la interval de 14 zile.

Grupe speciale de populaţie

Insuficienţă renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, aşadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Vârstnici

Datele disponibile la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

Mod de administrare

Pegaspargasum(Oncaspar) poate fi administrat prin injecţie intramusculară (IM) sau perfuzie intravenoasă (IV).

În cazul administrării unor volume mai mici, calea de administrare preferată este intramusculară. Când Pegaspargasum (Oncaspar) este administrat prin injectare intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depăşească 2 ml la copii şi adolescenţi şi 3 ml la adulţi. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărţită şi administrată în mai multe locuri.

Administrarea perfuzabilă intravenoasă de pegaspargasum (Oncaspar) se face de obicei pe o perioadă de 1 până la 2 ore în 100 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluţie de glucoză 5%.

Soluţia diluată poate fi administrată într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectaţi alte medicamente prin aceeaşi linie intravenoasă, în timpul administrării pegaspargasum (Oncaspar).

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activităţii asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activităţii asparaginazei nu reuşeşte să ajungă la nivelul ţintă, poate fi luată în considerare încercarea altui preparat cu asparaginază.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când unui pacient i se administrează pegaspargasum (Oncaspar), denumirea şi lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient şi lotul de medicament.

Anticorpii anti-asparaginază

Apariţia anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activităţii asparaginazei datorită potenţialei activităţi de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Poate fi efectuată măsurarea nivelului activităţii asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activităţii asparaginazei.

Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacţii de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacţii anafilactice cu potenţial letal şi inclusiv la pacienţi cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din E. coli. Alte reacţii de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefierea oculara, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit şi erupţie cutanată.

Ca măsură de precauţie de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare şi alte mijloace adecvate tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de hipersensibilitate severe. În funcţie de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi şi vasopresoare.

Efecte pancreatice

Pacienţii trebuie informaţi despre semnele şi simptomele pancreatitei care, dacă nu este tratată, poate deveni letală.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu Pegaspargasum (Oncaspar) trebuie întrerupt; dacă pancreatita se confirmă, tratamentul nu trebuie reluat.

Determinarea valorilor amilazei serice şi/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamaţie a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a pegaspargasum cu prednison, poate să survină afectarea toleranţei la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

Coagulopatie

La pacienţii trataţi cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului

sagital Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii trombotice severe.

La pacienţii trataţi cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parţială (PTT) şi hipofibrinogenemie. Parametrii de coagulare trebuie monitorizaţi la momentul de referinţă şi periodic în timpul tratamentului şi ulterior acestuia, în special atunci când sunt utilizate în acelaşi timp alte medicamente cu efect anticoagulant, precum acidul acetilsalicilic, şi antiinflamatoare nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi. Când se înregistrează un nivel foarte scăzut de fibrinogen sau deficit de antitrombină III (ATIII), trebuie luată în considerare o terapie de substituţie adecvată.

Efecte hepatice

Terapia concomitentă cu pegaspargasum şi medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenţie sporită atunci când pegaspargasum este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficienţă hepatică preexistentă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a identifica modificările parametrilor funcţiei hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienţi cu cromozom Philadelphia pozitiv cărora li se administrează tratament cu inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, imatinib) concomitent cu terapia cu L-asparaginază. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se ia în calcul utilizarea pegaspargasum la aceste grupuri de pacienţi.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referinţă şi înainte de administrarea fiecărei doze.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia combinată cu pegaspargasum poate determina toxicitate asupra sistemului nervos central. Au fost raportate cazuri de encefalopatie (inclusiv sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă). Pegaspargasum poate provoca semne şi simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolenţă, stare de confuzie, convulsii. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă pegaspargasum se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum ar fi vincristina şi metotrexatul).

Mielosupresia

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanţe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea pegaspargasum poate creşte riscul de infecţii.

Scăderea numărului limfoblaştilor circulanţi este adesea foarte pronunţată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creştere pronunţată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenţie hemograma din sânge periferic şi măduva osoasă a pacientului.

Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei şi a glutaminei în acid aspartic şi acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacţii Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, aşadar, să cauzeze creşterea abruptă a concentraţiilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie şi pot include: greaţă, vărsături, cefalee, ameţeală şi erupţie cutanată. În cazuri severe, în special la adulţii mai în vârstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficienţă hepatică, cu potenţial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentraţiile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

Contraceptie

În timpul tratamentului cu pegaspargasum şi cel puţin 6 luni după întrerupere trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacţiune indirectă între contraceptivele orale şi pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepţie acceptabilă.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic nu conţine sodiu.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate creşte toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice şi a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acţiune al altor substanţe care necesită diviziune celulară pentru a-şi face efectul, ca de ex., metotrexatul. Metotrexatul şi citarabina pot interacţiona diferit cu pegaspargasum: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acţiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanţe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea şi clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor şi funcţiei hepatice, precum şi ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaşte că interacţionează cu enzimele CYP.

Utilizarea pegaspargazei poate determina o fluctuaţie a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendinţa de sângerare şi/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenţie la administrarea concomitentă a unor anticoagulanţi precum cumarină, dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi.

Când se administrează în acelaşi timp glucocorticoizi (de ex. prednison) şi pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulării (de ex., scădere a fibrinogenului şi deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunţate.

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea înainte de vincristină poate creşte neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puţin 12 ore înainte de administrarea pegaspargazei în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacţiune indirectă între pegaspargază şi contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicităţii pegaspargazei care poate afecta clearence-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin urmare, administrarea concomitentă cu contraceptive orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de contracepţie.

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate creşte riscul de infecţii grave ce pot fi atribuite activităţii imunosupresoare a pegaspargazei, prezenţei afecţiunii de fond şi a chimioterapiei combinate. Aşadar, vaccinarea cu virusuri vii nu trebuie făcută mai devreme de 3 luni după încheierea întregului tratament antileucemic.

VI. PRESCRIPTORI: medici cu specialitatea hematologie, oncohematologie pediatrică

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 185, cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM

INDICAŢII: LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ (LAP)

CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- inducerea remisiunii şi consolidare la pacienţii adulţi care prezintă:
  - leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite ≤10 x 103/µl) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR)
  - leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid şi chimioterapie) caracterizată prin prezenţa translocaţiei t (15;17) şi/sau prezenţa genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacţii adverse grave determinate la sugari şi la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte şi pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

TRATAMENT

- Tratamentul se administrează sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute şi trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice

Doze şi mod de administrare:

a. Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată

• Schema tratamentului de inducţie:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, în fiecare zi, până la obţinerea remisiunii complete.
- dacă remisiunea completă nu apare după 60 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.
• Schema tratamentului de consolidare:
- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, 5 zile pe săptămână.
- se continua timp de 4 săptămâni, cu 4 săptămâni de pauză, pentru un total de 4 cicluri.

b. Leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară

• Schema tratamentului de inducţie:
- intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg şi zi, în fiecare zi, până la obţinerea remisiunii complete (mai puţin de 5% blaşti în măduva osoasă, fără prezenţa de celule leucemice).
- dacă remisiunea completă nu apare după 50 de zile de tratament, tratamentul trebuie întrerupt.
• Schema tratamentului de consolidare:
- trebuie să înceapă la 3 - 4 săptămâni după terminarea tratamentului de inducţie
- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg şi zi, 25 de doze, administrate astfel: 5 zile pe săptămână, urmate de 2 zile de pauză;
- tratamentul se va repeta timp de 5 săptămâni
• Mod de administrare:
- perfuzie intravenoasă cu durata de 1-2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacţii vasomotorii.
- nu este necesară montarea unui cateter venos central.
- pacienţii trebuie internaţi la începutul tratamentului din caza simptomelor bolii şi pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

Amânarea, modificarea şi reinţierea dozei
- tratamentul trebuie întrerupt temporar, înainte de termenul programat, în orice moment când se observă o toxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor Comune de Toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen
- tratamentul trebuie reluat numai după dispariţia evenimentului toxic sau după revenirea la starea iniţială, dinainte de tulburarea care a determinat întreruperea; tratamentul trebuie reluat cu 50% din doza zilnică anterioară.
- dacă evenimentul toxic nu reapare în decurs de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza iniţială. - pacienţilor care prezintă o recurenţă a toxicităţii nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

MONITORIZARE DE LABORATOR:
• determinare:
- hemoleucograma
- probe hepatice
- probe renale
- glicemie
- electroliţi
- coagulare

de cel puţin două ori pe săptămână şi mai frecvent la pacienţii instabili clinic, în timpul fazei de inducţie şi cel puţin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

• **Sindromul de activare a leucocitelor** (sindromul de diferenţiere LAP; sindrom de acid retinoic):
- caracterizat prin febră, dispnee, creştere ponderală, infiltrate pulmonare şi revărsate pericardice şi pleurale, cu sau fără leucocitoză
- de la apariţia primelor semne care ar putea sugera prezenţa sindromului (febră inexplicabilă, dispnee şi/sau creştere ponderală, zgomote anormale la auscultaţia pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar şi trebuie administrate imediat doze mari de corticosteroizi (dexametazonă, pe cale intravenoasă, 10 mg de două ori pe zi), indiferent de numărul de leucocite; acest tratament trebuie continuat timp de cel puţin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor şi simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent
- imediat după remiterea semnelor şi simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absenţa înrăutăţirii toxicităţii anterioare, administrarea trioxidlui de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariţiei simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.
- pentru a preveni apariţia sindromului de diferenţiere LAP în timpul tratamentului de inducţie, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală şi zi, pe tot parcursul tratamentului de inducţie), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârşitul terapiei de inducţie la pacienţii cu LAP.
- nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experienţă în ceea ce priveşte administrarea combinată de corticosteroizi şi chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.

• **Modificări ale electrocardiogramei (ECG)**
- trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT şi bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariţia unei aritmii ventriculare, potenţial fatală, de tip torsada vârfurilor
- înainte de iniţierea tratamentului cu trioxid de arsen:
  o trebuie efectuat un ECG cu 12 derivaţii
  o trebuie determinaţi electroliţii serici (potasiu, calciu şi magneziu) şi creatinina serică;
  o anomaliile electrolitice preexistente trebuie corectate
  o dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se ştie că prelungesc intervalul QT.
  o pacienţii cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuşi monitorizării cardiace continue (ECG).
  o în caz de interval QTc mai mare de 500 milisecunde:
  • dacă este disponibil, trebuie solicitat sfatul unui medic specialist înainte de a se lua în considerare administrarea trioxidului de arsen
  • trebuie adoptate măsuri de corectare
  • QTc trebuie reevaluat prin efectuarea de ECG seriate
- în timpul tratamentului cu trioxid de arsen:
  o concentraţiile de potasiu trebuie menţinute la valori mai mari de 4 mEq/l
  o concentraţiile de magneziu trebuie menţinute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.
  o pacienţii la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluaţi şi trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualilor factori de risc asociaţi; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului
- în cazul apariţiei sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:
  o pacientul trebuie internat şi monitorizat continuu,
  o trebuie evaluaţi electroliţii serici,
  o tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomaliile electrolitice sunt corectate şi sincopa şi ritmul cardiac neregulat se remit.
  o după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu reapare prelungirea intervalului QTc în interval de 7 zile de la reînceperea tratamentului cu doza redusă, tratamentul poate fi reluat cu o doză de 0,11 mg/kg de greutate corporală şi zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza iniţială dacă nu apare nicio prelungire.
- în timpul tratamentului de inducţie şi de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienţii instabili clinic mai frecvent.

• **Hepatotoxicitatea**
- s-au înregistrat reacţii hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducţie sau consolidare cu trioxid de arsen în asociere cu AATR; efectele toxice s-au remis la întreruperea temporară fie a trioxidului de arsen, fie a AATR, fie a ambelor
- tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt înainte de sfârşitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea

ale Institutului Naţional pentru Cancer).

- imediat ce concentraţiile bilirubinei şi/sau ale TGO, şi/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut faţă de limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu trioxid de arsen trebuie reluat la un nivel de 50% din doza anterioară, în timpul primelor 7 zile; ulterior, în absenţa înrăutăţirii toxicităţii anterioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.
- în cazul reapariţiei hepatotoxicităţii, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.

• **Hiperleucocitoza**

- poate apărea în timpul tratamentului de inducţie
- cazurile cu leucocitoză susţinută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menţine numărul de leucocite în sânge ≤ 10 x 103/µl şi ulterior redusă treptat.

Recomandare pentru iniţierea administrării de hidroxiuree

Nr. absolut leucocite	Hidroxiuree
10 - 50 x 103/µl	500 mg de patru ori pe zi
> 50 x 103/µl	1000 mg de patru ori pe zi

• **Apariţia unei a doua patologii maligne**

- trioxidul de arsen prezintă potenţial carcinogen la om; pacienţii trebuie monitorizaţi din punct de vedere al apariţiei unei a doua patologii maligne.

• **Encefalopatie**

- la pacienţi cu deficit de vitamina B1 a fost raportată encefalopatia Wernicke după tratamentul cu trioxid de arsen; unele cazuri s-au remis în urma administrării de suplimente cu vitamina B1.
- pacienţii cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea semnelor şi simptomelor de encefalopatie după iniţierea tratamentului cu trioxid de arsen

• **Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

- femeile aflate la vârsta fertilă şi bărbaţii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trioxid de arsen
- trioxidul de arsen este embriotoxic şi teratogen în studii la animale; dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu riscurile posibile pentru făt.
- arsenul se excretă în laptele uman; alăptarea trebuie întreruptă înainte şi pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

• **Supradozaj**

- în cazul apariţiei simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară şi confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen şi administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g pe o durată ce trebuie stabilită ţinând cont de valorile arsenului urinar.
- la pacienţii care nu pot lua medicamente pe cale orală, poate fi luată în considerare administrarea intramusculară de dimercaprol, în doză de 3 mg/kg, la intervale de 4 ore până la dispariţia oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viaţa; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică ≤ 1 g.
- în prezenţa unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m^2 la intervale de 8 ore, timp de 5 zile şi apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.
- la pacienţii cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 186, cod (L01XX42): DCI PANOBINOSTATUM

I. INDICAŢIE:

• Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

• În asociere cu bortezomib şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant şi/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib şi o substanţă imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Sarcina şi alăptarea.
• Infecţii active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hematologice.

Doze şi mod de administrare

Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeaşi oră a zilei.
- capsulele trebuie înghiţite întregi, cu apă, cu sau fără alimente şi nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

Doze recomandate:

• Panobinostat

- doza iniţială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 şi 12 ale unui ciclu de 21 zile.
- pacienţii trebuie trataţi iniţial timp de opt cicluri.
- la pacienţii care obţin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
- durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).

• Bortezomib

- doza recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/m^2, administrată injectabil

• Dexametazona

- doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.
- Panobinostat este administrat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, conform Tabelelor 1 şi 2.

Trebuie consultate informaţiile privind prescrierea bortezomibului şi dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Bortezomib	1			4				8			11				Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2		4	5			8	9		11	12			Perioadă de pauză

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele							Săptămâna 2 Zilele							Săptămâna 3
Panobinostat	1		3		5			8		10		12			Perioadă de pauză
Bortezomib	1							8							Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2						8	9						Perioadă de pauză

Modificarea dozelor.

- Modificarea dozei şi/sau schemei de tratament se face în funcţie de tolerabilitatea individuală.
  - Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (şi anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg şi trebuie menţinută aceeaşi schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).

• Trombocitopenie

- Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).
- Dacă pacienţii prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului şi scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
- La pacienţii cu un număr al trombocitelor de < 50 x 10^9/l (complicată cu hemoragie) sau < 25 x 10^9/l, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt şi reluat la o doză scăzută atunci când numărul trombocitelor revine la > 50 x 10^9/l. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori > 50 x 10^9/l.
- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.
- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului şi/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.
- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib.

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 (≥ 50 x 10^9/l)	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 (≥ 50 x 10^9/l)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite < 50 x 10^9/l cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 < 25 x 10^9/l	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se reia la doză scăzută

• Toxicitate gastro-intestinală

- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienţii trataţi cu panobinostat.
- Pacienţii care prezintă diaree şi greaţă sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.
- La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).
- În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar şi reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.
- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului şi în conformitate cu practica medicală locală.

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicităţii gastro-intestinale

Reacţie adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la < gradul 1	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la < gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeaşi doză, dar cu o frecvenţă de o dată pe săptămână
	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se opreşte tratamentul definitiv.		Se opreşte tratamentul definitiv.	

• Neutropenie

- Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).
- În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creştere (de exemplu G-CSF).
- Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei şi/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare şi/sau în cazul infecţiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariţiei neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10^9/l)	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 (< 1,5 - 1,0 x 10^9/l)
Neutropenie gradul 3 (< 1,0 - 0,5 x 10^9/l)	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză
Neutropenie gradul 4 (< 0,5 x 10^9/l) sau neutropenie febrilă (< 1,0 x 10^9/l şi febră ≥ 38,5° C)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeaşi doză

• Insuficienţa hepatică

- Insuficienţa hepatică uşoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creşterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
- Insuficienţa hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie iniţiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcţie

de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvenţa monitorizării acestor pacienţi trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creşterea dozei.

- Panobinostat nu trebuie administrat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă din cauza lipsei experienţei şi a datelor de siguranţă la această populaţie.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă hepatică

Gradul insuficienţei hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei iniţiale de panobinostat	Modificarea dozei iniţiale de bortezomib
Uşoară	≤ 1,0 x LNS	> LNS	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
	> 1,0 x LNS şi ≤ 1,5 x LNS	Oricare		
Moderată	> 1,5 x LNS şi ≤ 3,0 x LNS	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.	Se scade doza de bortezomib până la 0,7 mg/m^2 în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creşterea dozei până la 1,0 g/m^2 sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m^2 în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.
SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară *) Pe baza clasificării NCI - CTEP				

• Prelungirea intervalului QTc

- În cazul apariţiei unui interval QT lung anterior iniţierii tratamentului cu panobinostat (QTcF > 480 msec la momentul iniţial), iniţierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea iniţierii terapiei cu panobinostat.

- În cazul apariţiei prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:

• Doza trebuie omisă dacă QTcF este > 480 msec sau peste 60 msec faţă de valoarea iniţială.

• Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza iniţială la prima apariţie sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.

• Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.

• Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

Alte reacţii adverse la medicament.

• Pentru pacienţii care prezintă reacţii adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:

- recurenţa toxicităţii de gradul 2 CTC sau gradele 3 şi 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC şi se reia tratamentul la o doză scăzută.

- recurenţa toxicităţii de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacţia adversă s-a remediat şi a revenit la gradul < 1 CTC.

• Vârstnici

- La pacienţii cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor iniţiale ale componentelor schemei combinate, în funcţie de starea generală a pacientului şi de bolile concomitente:

o Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg şi, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.

o Tratamentul cu bortezomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/m^2 o dată pe săptămână, în zilele 1 şi 8, şi

o Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 şi 8.

o Inhibitori potenţi ai CYP3A4

• La pacienţii care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A şi/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol şi nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.

• Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creştere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcţie de tolerabilitatea pacientului.

• La pacienţii cu insuficienţă hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenţi ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienţei şi datelor de siguranţă la această grupă de pacienţi.

• Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienţii cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacţiilor adverse.

• Dacă nu se poate evita administrarea, pacienţii trebuie monitorizaţi atent şi poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic.

Monitorizarea tratamentului

• Hemoleucogramă

- Hemoleucogramă completă înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat; numărul iniţial de trombocite trebuie să fie ≥ 100 x 10^9/l, iar numărul absolut iniţial de neutrofile (NAN) ≥ 1,0 x 10^9/l.

- Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecţie cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale ciclurilor 1 - 8 şi în zilele 1 şi 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.

- Anterior iniţierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puţin ≥ 100 x 10^9/l.

- Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 şi/sau 18, mai ales la pacienţii > 65 ani şi la pacienţii cu număr iniţial de trombocite situat sub 150 x 10^9/l.

• EKG

- Deoarece panobinostat poate creşte intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului şi repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.

- Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de iniţierea tratamentului cu panobinostat.

• Electroliţi

- Valorile electroliţilor, mai ales potasiu, magneziu şi fosfor, trebuie măsurate la momentul iniţial şi monitorizate periodic conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu diaree.

- Valorile anormale trebuie corectate conform indicaţiilor clinice.

• Teste ale funcţiei hepatice

- Funcţia hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului şi, regulat, pe durata tratamentului, conform indicaţiilor clinice, mai ales la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

• Teste ale funcţiei tiroidei

- Deoarece s-a raportat apariţia unui hipotiroidism uşor la pacienţii trataţi cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcţiile glandei tiroide şi glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber şi TSH), conform indicaţiilor clinice.

• Vârstnici

- Deoarece pacienţii cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvenţă mai ridicată a anumitor evenimente adverse şi întreruperea tratamentului din cauza reacţiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie şi toxicitate gastrointestinală.

V. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

• Hemoragia
- Hemoragia a fost raportată la pacienţi în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală şi pulmonară.
- Atenţie la riscul crescut de apariţie a trombocitopeniei şi la posibilitatea apariţiei hemoragiei, mai ales la pacienţii cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.
• Infecţie
- La pacienţii cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecţii localizate şi sistemice:
  o infecţii bacteriene: pneumonie,
  o infecţii fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
  o infecţii virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariţia sepsisului sau la insuficienţă organică sau multiorganică cu rezultate letale.
- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie iniţiat la pacienţii cu infecţii active.
- Infecţiile existente trebuie tratate anterior iniţierii terapiei.
- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se identifica semnele şi simptomele infecţiilor; dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecţios şi trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
- Dacă se stabileşte un diagnostic de infecţie fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă şi trebuie instituit tratament antifungic adecvat.
• Femei aflate la vârstă fertilă
- Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinaţie cu bortezomib şi dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.
• Sarcina
- Datorită modului de acţiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potenţial la făt este ridicat.
- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depăşesc posibilele riscuri pentru făt.
- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACŢII ADVERSE
- Infecţii: pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; infecţii virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice şi limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: ameţeli; cefalee
- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilaţie atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greaţă; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice şi de nutriţie: inapetenţă, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:
Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicaţii
Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe bază de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI)
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin şi care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante
- vârsta > 18 ani
- funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:
- intervenţie chirurgicală majoră în ultima lună
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcină/alăptarea
- tratament anterior cu irinotecan
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie
- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.

V. Monitorizare
- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere
a) definitivă
- progresia bolii
- perforaţie gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- reacţii de hipersensibilitate severe
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- afecţiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viaţa
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic şi/sau embolism pulmonar care pune în pericol viaţa (gradul 4).

b) temporară
- cu cel puţin o lună înainte/după o intervenţie chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice -

se poate reduce şi doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)

- reacţii de hipersensibilitate uşoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obţinerea controlului HTA; ulterior, în caz de o nouă pierdere a controlului valorilor tensionale, reducerea dozei la 2 mg/kg
- proteinuria - întreruperea tratamentului până când proteinuria este < 2 g pe 24 ore; ulterior, în caz de recurenţă, se reduce doza la 2 mg/kg

Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinaţie cu daratumumab şi dexametazonă, cu lenalidomidă şi dexametazonă, şi respectiv în combinaţie numai dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puţin o linie terapeutică.
- Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- sarcină şi alăptarea

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafaţa corporală până la maxim 2,2 m^2;
- pacienţii cu o suprafaţă corporală mai mare de 2,2 m^2 vor primi doza calculată pentru 2,2 m^2; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutăţii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinaţie cu daratumumab şi cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg)
- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m^2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Daratumumab:

- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză
- fracţionată de 8 mg/kg în zilele 1 şi 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se
- administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament
- şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de
- tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la
- progresia bolii.
- Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 1 de tratament şi în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 6 de tratament) şi, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii

În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab, carfilzomib, daratumumab şi medicamente post-perfuzie pentru daratumumab

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1, 8, 15, 22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.

Carfilzomibum în combinaţie cu lenalidomidă şi cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m^2 (maxim = 60 mg). * Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 56 mg/m^2 (maxim 123 mg)
- În ciclurile 2 - 12 de tratament, se administrează 27 mg/m^2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 şi 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1 - 21
- Se va avea în vedere reducerea în funcţie de necesităţi a dozei iniţiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Carfilzomibum în combinaţie cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână,pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se creşte în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg). * Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 70 mg/m^2 (maxim 154 mg)

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16, 22 + 23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicităţi inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomandă profilaxia antitrombotică - după evaluarea riscurilor şi în funcţie de statusul pacientului
- Hidratare şi monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienţii cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.

• Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât şi intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecărei doze din ciclul 1)

• Se administrează suplimentar 250 - 500 ml de lichide intravenoase, după necesităţi, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orală şi/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcţie de necesităţi, în ciclurile subsecvente.

Toţi pacienţii se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcţie de starea clinică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariţiei insuficienţei cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcţie de:

• datele clinice
• nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului

• terapia concomitentă utilizată
• comorbidităţi

MODIFICĂRI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul reacţiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
• Număr absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/l (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine la ≥ 0,5 x 10^9/l, se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 0,5 x 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomiba
• Neutropenie febrilă • Număr absolut de neutrofile < 0,5 x 10^9/l şi temperatura corporală măsurată la nivel bucal > 38,5° C sau două măsurători consecutive > 38,0° C pe durata a 2 ore	• Se întrerupe administrarea • Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul iniţial şi dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeaşi doză
• Număr de trombocite < 10 x 10^9/l sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine ≥ 10 x 10^9/l şi/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeaşi doză • Pentru scăderi ulterioare < 10 x 10^9/l, se respectă recomandările anterioare şi se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib
Toxicitate nehematologică (renală)	Măsură recomandată
• Nivel al creatininei serice ≥ 2 × nivelul iniţial sau • Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade ≤ 50% faţă de nivelul iniţial) sau necesitatea iniţierii dializei (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea şi se continuă monitorizarea funcţiei renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătăţirea funcţiei renale atinge un nivel în limita a 25% faţă de iniţial; se reiniţiază tratamentul cu următoarea doză mai mică • La pacienţii dializaţi trataţi cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	Măsură recomandată
• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)	• Se opreşte tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul iniţial • Se are în vedere reiniţierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică[a]

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doză de carfilzomib	Prima reducere de doză	A doua reducere de doză	A treia reducere de doză
Carfilzomibum + daratumumab + dexametazona	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	27 mg/m^2	20 mg/m^2	15 mg/m^2	-
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona (administrare săptămânală)	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2a
Carfilzomibum + dexametazona	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2	27 mg/m^2a
Carfilzomibum + dexametazona (administrare săptămânală)	70 mg/m^2	56 mg/m^2	45 mg/m^2	36 mg/m^2

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbata pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se întrerupe.

V. MONITORIZARE

La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):
- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
- hemoleucograma completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliţi

PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

• afecţiuni cardiace

- pacienţii cu semne/simptome de insuficienta cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), şi pacienţii cu angină sau aritmii necontrolate trebuiesc evaluaţi cardiologic înaintea începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenţie particulară pe tensiunea arteriala şi managementul lichidelor); ulterior, trebuiesc trataţi cu grijă, rămânând sub strictă observaţie.
- riscul de insuficienţă cardiaca este mai mare la pacienţii peste 75 ani
- se opreşte carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 şi 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusa în funcţie de evaluarea risc/beneficiu

• nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
• tromboembolismul venos - pacienţii cu risc sau cu antecedente trebuiesc atent monitorizaţi; tromboprofilaxie
• toxicitate hepatică şi renală - evaluare iniţială şi monitorizare ulterioară a probelor hepatice şi renală
• metode contraceptive pentru femeile la vârsta fertilă

REACŢII ADVERSE:
- toxicitate cardiacă: insuficienţă cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecţii
- toxicitatea renală: insuficienţă renală acută
- toxicitate hepatică
- toxicitate hematologică: trombocitopenie şi hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorală
- reacţii alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr. 1):

Tabel nr. 1

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)

CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi :: 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteină M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30% Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti / primari hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM

A. Carcinom ovarian

1. în monoterapie ca tratament de întreţinere la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, recidivat cu neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parţial) la chimioterapie pe bază de platină.

2.a. tratament de întreţinere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III şi IV) cu mutaţie BRCA1/2 (germinală şi/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parţial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

2.b. în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreţinere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III şi IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parţial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinaţie cu bevacizumab şi tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutaţie BRCA1/2şi/sau instabilitate genomică

I. Criterii de includere

- vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară
- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă în **cazul răspunsului (complet sau parţial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie. (indicaţia 2a)**
- **confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutaţie patogenă sau potenţial patogenă BRCA1/2 şi/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de întreţinere în asociere cu bevacizumab (indicaţia 2b)**
- boală sensibilă la sărurile de platină - în caz de recidivă **(indicaţia 1)**
- obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină (**indicaţiile 1 şi 2a)** - criterii RECIST sau GCIG (CA125)
- **obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină în combinaţie cu bevacizumab (indicaţia 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125)**
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

II. Criterii de excludere/întrerupere

- persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepţia alopeciei **sau a altor efecte secundare considerate a nu influenţa calitatea de viaţă, prognosticul afecţiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib**)
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- tratament anterior cu inhibitori PARP - dacă s-a instalat lipsa de răspuns la aceştia
- efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate
- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
- sarcină sau alăptare

III. Durata tratamentului

Pentru indicaţia 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă

Pentru indicaţiile **2a şi 2b** până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

IV. Forma de administrare

Comprimate filmate de 100 şi 150 mg. Doza recomandată de olaparib

1. în monoterapie

2. sau în asociere cu bevacizumab

este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Atunci când Olaparibum este utilizat în asociere cu bevacizumab, doza de bevacizumab este 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni (pentru durata globală de tratament de maxim 15 luni, inclusiv perioadele în combinaţie cu chimioterapie sau ca tratament de întreţinere).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN
- hemoleucograma - lunar

VI. Situaţii particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A
- insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei< 30 ml/min)
- status de performanţă ECOG 2-4
- persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

VII. Prescriptori: Iniţierea 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 desemnaţi.

B. Neoplasm mamar (face obiectul unui contract cost-volum)

1. Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienţi adulţi cu neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic, cu mutaţii germinale ale genei BRCA1/2 şi status triplu negativ (HR-/HER2-) la pacienţii trataţi anterior cu antraciclină şi taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepţia situaţiei în care pacienţii nu aveau indicaţie pentru aceste tratamente.

2. Olaparibum în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienţii adulţi cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutaţii germinale ale genei BRCA1/2, trataţi anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere

1. Vârsta peste 18 ani;
2. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
3. Criterii particulare:

a) neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic

- Neoplasm mamar la pacienţii trataţi anterior cu antraciclina şi taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepţia situaţiei în care pacienţii nu aveau indicaţie pentru aceste tratamente.
- Stadiu local avansat sau metastatic.
- Status triplu negativ (HR-/HER2-).

b) neoplasm mamar în stadiu incipient

- Neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, trataţi anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant
- Mutaţie germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

Nota: pot beneficia de olaparib pacienţii cu indicaţia terapeutica prevăzută la pct. b) care au primit anterior olaparib, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de Oncologie şi nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere

- Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viaţă, prognosticul afecţiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
- Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
- Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.
- Sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului

Tratamentul în monoterapie al **neoplasmului mamar în stadiu metastatic**

- Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Tratament adjuvant monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin, în **neoplasmul mamar, în stadiu incipient**:

- Se recomandă ca pacienţii să fie trataţi pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

IV. Doze şi mod de administrare

Comprimate filmate de 100 şi 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN.
- hemoleucograma - lunar.

VI. Situaţii particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A.
- Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Status de performanţă ECOG 2-4.
- Persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

VII. Prescriptori: Iniţierea 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 desemnaţi.

C. Cancer de prostată

1.a. Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienţi adulţi cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic şi mutaţie BRCA1/2 (germinală şi/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

1.b. Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă şi prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

I. Criterii de includere

Pentru indicaţia prevăzută la pct 1.a

- vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situaţii particulare în care beneficiul depăşeşte riscul
- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou
- stadiu metastatic.
- mutaţie BRCA1/2 germinală şi/sau somatică prezentă
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant.

Pentru indicaţia prevăzută la pct. 1.b

- vârsta peste 18 ani;
- ECOG 0-1
- cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicaţie clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei; sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situaţii clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC) cu condiţia ca acesta să fi fost cu minim 12 luni înaintea iniţierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison.
- stadiu metastatic
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă, în opinia medicului curant

Nota: pot beneficia de olaparib pacienţii cu aceasta indicaţie terapeutica care au primit anterior olaparib, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de Oncologie şi nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

II. Criterii de excludere/întrerupere

- Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu

excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenţa calitatea de viaţă, prognosticul afecţiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni*)
- Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni*).
- Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.*)
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

*) Medicamentul poate fi iniţiat în condiţii de siguranţă după aceste intervale

III. Durata tratamentului

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă. Tratamentul cu Olaparibum se continuă conform indicaţiei, atâta timp cât există beneficii clinice şi nu apar toxicităţi care să ducă la discontinuare.

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 şi 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei **doze zilnice totale de 600 mg**.

La nevoie doza poate fi redusă la 250 mg (un comprimat de 150 mg şi un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) şi ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Pentru **indicaţia 1.b**, doza recomandată de abirateronă este de 1000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1000 mg de la momentul includerii acestei concentraţii în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/prednisolon pe cale orală în doză de 10 mg zilnic (5 mg x 2/zi).

Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepţia cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.

V. Monitorizare:
- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.
- hemoleucograma şi alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant - lunar.

Nota: pentru indicaţia 1.b trebuie avute în vedere şi indicaţiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum)

VI. Situaţii particulare (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depăşeşte riscul:
- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A.
- Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Status de performanţă mai mare decât ECOG 2.
- Persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

VII. Prescriptori: Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu care au urmat cel puţin un tratament anterior.

III. CRITERII DE EXCLUDERE
- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru contraindicaţii suplimentare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.
- sarcina şi alăptarea

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza iniţială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1 - 21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza iniţială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2 - 7	Ziua 8	Zilele 9 - 14	Ziua 15	Zilele 16 - 21	Ziua 22	Zilele 23 - 28
Ixazomib	√		√		√			
Lenalidomidă	√	√ Zilnic	√	√ Zilnic	√	√ Zilnic		
Dexametazonă	√		√		√		√	

√ = administrarea medicamentului

Pentru informaţii suplimentare privind lenalidomida şi dexametazona, consultaţi rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de iniţierea unui nou ciclu de tratament:
- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie ≥ 1.000/mm^3
- Numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 75.000/mm^3
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau ≤ gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluţia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranţa şi toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanţă de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puţin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Tabelul 1, iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza iniţială recomandată*)	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*) Doza redusă recomandată de 3 mg în prezenţa insuficienţei hepatice moderate sau severe, insuficienţei renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib şi lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităţilor care determină trombocitopenie, neutropenie şi erupţie cutanată. Din cauza acestor toxicităţi, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultaţi RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicităţi.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă

Toxicităţi hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul de trombocite scade din nou la < 30.000/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la ≥ 30.000/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm^3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. Luaţi în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informaţiilor de prescriere aferente acestui medicament, şi reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la < 500/mm^3, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este ≥ 500/mm^3. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Erupţie cutanată	
Gradul† 2 sau 3	• Întrerupeţi tratamentul cu lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. • Dacă erupţia cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeţi tratamentul cu ixazomib şi lenalidomidă până când erupţia cutanată revine la ≤ gradul 1. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei şi tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)
Gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la ≤ gradul 1 fără durere sau la valoarea iniţială a pacientului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoţită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau ≤ gradul 1, la latitudinea medicului. • După recuperare, reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeţi schema de tratament.
Alte toxicităţi non-hematologice	
Alte toxicităţi nonhematologice de gradul 3 sau 4	• Întrerupeţi tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea iniţială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluaţi tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

*) În cazul în care situaţia se repetă, alternaţi modificarea dozei de lenalidomidă şi de ixazomib.

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Naţional pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

V. MONITORIZARE:

La iniţierea terapiei şi periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):
- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică
- hemoleucograma completă
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliţi

PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă, pentru informaţii suplimentare privind atenţionările şi precauţiile speciale pentru utilizare consultaţi RCP aferent acestor medicamente.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile iniţiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puţin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei şi transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

Toxicităţi gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipaţie, greaţă şi vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice şi antidiareice şi tratament de susţinere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3 - 4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentraţiei serice de potasiu.

Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienţii care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor

subiacente şi, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistenţă medicală de susţinere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informaţiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Reacţii cutanate

A fost raportată erupţie cutanată în asociere cu ixazomib. Erupţia cutanată trebuie tratată prin măsuri de susţinere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puţin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică şi hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib şi timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienţi cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conştienţă modificată şi tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanţă magnetică. La pacienţii la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina şi sunătoarea (Hypericum perforatum). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizaţi îndeaproape pacienţii pentru ţinerea bolii sub control.

REACŢII ADVERSE (Tabelul 3):

Tabelul 3: Reacţii adverse la pacienţii trataţi cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă (toate gradele, gradul 3 şi gradul 4)

Aparate, sisteme şi organe/reacţie adversă	Reacţii adverse (toate gradele)	Reacţii adverse de gradul 3	Reacţii adverse de gradul 4
Infecţii şi infestări			
Infecţie la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice şi limfatice			
Trombocitopenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*)	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	
Greaţă	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Constipaţie	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat			
Erupţie cutanată*)	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puţin frecvente	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

*) Reprezintă o grupare a termenilor preferaţi.

Notă: reacţiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferaţi se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG). (Tabelul 4):

Tabelul 4

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• Leucemia limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)

• Leucemia acută mieloidă (LAM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

A. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL)

• Primă linie de tratament:

• **în asociere cu obinutuzumab**

• **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

• A doua linie de tratament:

• **în asociere cu rituximab**

• **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

• **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

• Linia de tratament 3+:

• **în asociere cu rituximab**

• **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

• **în monoterapie** - în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 la pacienţi care au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

• **în monoterapie -** în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi care au avut eşec atât la chimioterapie şi imunoterapie cât şi la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situaţii excepţionale în care pacienţii sunt recăzuţi sau refractari la chimioterapie şi imunoterapie şi nu sunt eligibili pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B şi nu există alternative terapeutice (pacienţii nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):

• Linia de tratament 2 +:

• **în monoterapie -** în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - la pacienţi care au avut eşec la chimioterapie şi care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

B. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie acută mieloidă (LAM)

• Primă linie de tratament:

• **în asociere cu un agent hipometilant** - la pacienţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcină

IV. TRATAMENT

• Comprimate filmate, concentraţie 10 mg, 50 mg, 100 mg

A. Leucemia limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)

Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza iniţială 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 indicaţiilor din Tabelul 1.

Tabelul 1: Calendarul creşterii dozei

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

Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab

Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile: 6 Cicluri în combinaţie cu obinutuzumab, urmate de 6 Cicluri de venetoclax administrat în monoterapie.

a. Obinutuzumab:

- 100 mg în Ciclul 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2.

- 1000 mg în Zilele 8 şi 15 ale Ciclului 1 şi Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 Cicluri

b. Venetoclax:

- Schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) se începe în **Ciclul 1 Ziua 22** şi se continuă până la Ciclul 2 Ziua 28

- După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclul 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12

	Ciclul 1				Ciclul 2				Ciclurile 3 - 6	Ciclurile 7 - 12
VENETOCLAX				Săpt. 1 ziua 22	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5		
				20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
OBINUTUZUMAB	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15		Ziua 1				Ziua 1*)	
	1000 mg iv	1000 mg iv	1000 mg iv		1000 mg iv				1000 mg iv	

*) a fiecărui ciclu de 28 de zile

Venetoclax administrat în asociere cu rituximab

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul "Calendarul creşterii dozei"), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru 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 şi a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

Sau

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată (s.c.) în doză fixă de 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

	Înaintea ciclului 1					Ciclul 1	Ciclurile 2 - 6	Ciclurile 7 - 24
VENETOCLAX	Săpt. 1	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5			
	20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
RITUXIMAB						Ziua 1	Ziua 1*)	

						375 mg/m² iv	500 mg/m² iv **sau** 1600 mg s.c.	

*) ziua 1 a următoarelor 5 cicluri

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.

B. Leucemia acută mieloidă (LAM)

Titrarea dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină

Ziua	Doza zilnică de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 şi ulterior	400 mg

- Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m² fie intravenos, fie subcutanat, în zilele 1 - 7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.
- Decitabina trebuie administrată la o doză de 20 mg/m² intravenos în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.

Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă, dacă este necesar, pentru abordarea terapeutică a toxicităţilor hematologice şi pentru recuperarea hematologică.

Tratamentul cu venetoclax, în asociere cu un agent hipometilant, trebuie continuat până când se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariţiei ineficacităţii
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghiţite
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineaţa pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla şi de fruct stea (carambola)

Ajustarea dozelor

Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicităţi[a]) în LLC

Eveniment	Episod	Acţiune
Sindrom de liză tumorală		
Modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT	Orice episod	Amânaţi administrarea dozei din ziua următoare. Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, reluaţi tratamentul cu aceeaşi doză.
		În cazul oricăror modificări ale testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, reluaţi tratamentul cu o doză mai mică (vezi Tabelul 2).
		În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic[b]), reluaţi tratamentul cu o doză mai mică după remitere (vezi Tabelul 2).
Toxicităţi non-hematologice		
Toxicităţi non-hematologice de grad 3 sau 4	Primul episod	Întrerupeţi administrarea de venetoclax. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul iniţial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză. Nu este necesară ajustarea dozei.
	Al doilea şi următoarele	Întrerupeţi administrarea de venetoclax. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
Toxicităţi hematologice		
Neutropenie de grad 3 însoţită de infecţie sau febră sau toxicităţi hematologice de grad 4 (cu excepţia limfopeniei)	Primul episod	Întrerupeţi administrarea de venetoclax. Pentru a reduce riscurile de infecţie asociate cu neutropenia, se poate administra factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) împreună cu venetoclax, dacă este indicat din punct de vedere clinic. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul iniţial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză.
	Al doilea şi următoarele	Întrerupeţi administrarea de venetoclax. Se ia în considerare administrarea de G-CSF, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
[a]) Reacţiile adverse au fost clasificate pe baza CTCAE NCI versiunea 4.0. [b]) SLT manifestat clinic a fost definit ca SLT confirmat prin analize de laborator, cu consecinţe clinice cum sunt: insuficienţă renală acută, aritmii cardiace sau crize convulsive şi/sau moarte subită		

- Pentru pacienţii care necesită o scădere a dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax

Modificări recomandate ale dozei din cauza reacţiilor adverse în LAM

Reacţie adversă	Episoade	Modificarea dozei
Reacţii adverse hematologice		
Neutropenie de gradul 4 (NAN < 500/microlitru) cu sau fără febră sau infecţie	Episoade înainte de obţinerea remisiunii[a])	În majoritatea cazurilor, nu întrerupeţi tratamentul cu venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină din cauza citopeniilor înainte de a obţine remisiunea.
sau Trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite < 25 × 10³/microlitru)	Primul episod după obţinerea remisiunii şi care durează cel puţin 7 zile	Amânaţi ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină şi monitorizaţi hemoleucograma. Administraţi factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) dacă este indicat clinic pentru neutropenie. După remitere până la gradul 1 sau 2, reluaţi tratamentul cu venetoclax în aceeaşi doză în asociere cu azacitidină sau decitabină.
	Episoade ulterioare în cicluri după obţinerea remisiunii şi care durează 7 zile sau mai mult	Amânaţi ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină şi monitorizaţi hemoleucograma. Administraţi G-CSF dacă este indicat clinic pentru neutropenie. După remitere până la gradul 1 sau 2, reluaţi tratamentul cu venetoclax în aceeaşi doză în asociere cu azacitidină sau decitabină şi reduceţi durata tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi 21 de zile în loc de 28 de zile. Consultaţi informaţiile de prescriere a azacitidinei pentru informaţii suplimentare.
Reacţii adverse non-hematologice		
Toxicităţi non-hematologice de grad 3 sau 4	Orice episod	Întrerupeţi administrarea de venetoclax dacă nu se obţine remiterea cu tratament de susţinere. După remitere până la gradul 1 sau la nivelul iniţial, reluaţi administrarea de venetoclax cu aceeaşi doză.

[a]) Luaţi în considerare evaluarea măduvei osoase

Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT şi 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 săptămână înainte de creşterea acesteia.

La pacienţii 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 după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariţie a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică (de exemplu, toate sau unele valori de ajustare a dozei).

Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A creşte expunerea la venetoclax (adică Cmax şi ASC) şi poate creşte riscul de apariţie a SLT, în perioada de iniţiere a tratamentului şi în perioada de ajustare a dozei, şi de apariţie a altor fenomene toxice.

La toţi pacienţii, dacă trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A, urmaţi recomandările pentru gestionarea interacţiunilor medicamentoase. Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate şi 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.

Tabelul 3: Managementul potenţialelor interacţiuni ale Venetoclax cu inhibitori CYP3A

Inhibitor	Fază	LLC	LAM
Inhibitor puternic al CYP3A	Perioada de iniţiere şi de titrare a dozei	Contraindicat	Ziua 1 - 10 mg Ziua 2 - 20 mg Ziua 3 - 50 mg Ziua 4 - 100 mg sau mai puţin
	Doza zilnică constantă (după perioada de titrare a dozei)	Reduceţi doza de venetoclax la 100 mg sau mai puţin (sau cu cel puţin 75% dacă este deja modificată din alte motive)	
Inhibitor moderat al CYP3A[a])	Toate	Reduceţi doza de venetoclax cu cel puţin 50%	
[a]) La pacienţii cu LLC, evitaţi utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderaţi ai CYP3A în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de titrare a dozei. Luaţi în considerare medicamente alternative sau reduceţi doza de venetoclax aşa cum este descris în acest tabel.			

Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeaşi zi
- În cazul în care pacientul a omis o doză şi au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi 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

V. CONTRAINDICAŢII

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conţin sunătoare
- La pacienţii cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)

Prevenirea apariţiei sindromului de liză tumorală (SLT):

LLC

• Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toţi pacienţii cu LLC

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

• Trebuie evaluaţi factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariţie al SLT şi trebuie asigurată o hidratare profilactică şi trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienţilor înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT

• Riscul de apariţie a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulţi factori, inclusiv comorbiditităţile, în special funcţia renală redusă [clearance-ul creatininei (CrCl) < 80 ml/minut] şi încărcătura tumorală. Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax

Măsurile profilactice ale SLT recomandate în funcţie de încărcătura tumorală la pacienţii cu LLC

Încărcătura tumorală		Profilaxie		Monitorizarea testelor biochimice sanguine[c])[d])
		Hidratare[a])	Medicamente care scad acidul uric[b])	Stabilirea şi frecvenţa evaluărilor
Redusă	Toţi ganglionii < 5 cm ŞI NAL < 25 x 10^9/l	Orală (1,5 - 2 l)	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg şi 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creşteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei
Medie	Orice ganglion între 5 cm şi <10 cm SAU NAL ≥ 25 x 10^9/l	Orală (1,5 - 2 l) şi se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg şi 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creşteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei • Pentru prima doză de 20 mg şi 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienţilor cu CrCl < 80 ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării
Ridicată	Orice ganglion ≥10 cm SAU NAL ≥ 25 x 10^9/l ŞI orice ganglion ≥ 5 cm	Orală (1,5 - 2 l) şi pe cale intravenoasă (150-200 ml/h în funcţie de toleranţă)	Alopurinol; se ia în considerare rasburicaza, dacă nivelul iniţial de acid uric este ridicat	În spital • Pentru prima doză de 20 mg şi 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 şi 24 de ore Regim ambulator • Pentru creşteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore

NAL = număr absolut de limfocite; CrCl = clearance al creatininei.
[a]) Pacienţii trebuie instruiţi să consume zilnic apă, începând cu 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei şi pe toată durata acesteia, în special înainte de şi în zilele iniţierii tratamentului şi la fiecare creştere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în cazul pacienţilor care nu pot menţine o hidratare corespunzătoare pe cale orală.
[b]) Trebuie iniţiată administrarea de alopurinol sau inhibitori ai xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de iniţierea administrării de venetoclax.
[c]) Trebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu şi creatinină); trebuie evaluate în timp real.
[d]) La creşterea ulterioară a dozei, trebuie monitorizate testele biochimice sanguine la 6 până la 8 ore şi la 24 de ore la pacienţii care continuă să prezinte risc de SLT.

LAM

Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare:

• Toţi pacienţii trebuie să aibă un număr de leucocite < 25 × 10^9/l înainte de iniţierea tratamentului cu venetoclax şi poate fi necesară citoreducţia înainte de tratament

• Toţi pacienţii trebuie să fie hidrataţi în mod adecvat şi să li se administreze medicamente care scad acidul uric înainte de iniţierea primei doze de venetoclax şi în timpul perioadei de titrare a dozei

• Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu şi creatinină) şi trebuie corectate valorile anormale pre-existente înainte de iniţierea tratamentului cu venetoclax

• Testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate înainte de administrarea dozei pentru riscul de apariţie a SLT, la 6 până la 8 ore după fiecare doză nouă în timpul titrării şi la 24 de ore după administrarea dozei finale

• Pentru pacienţii cu risc de apariţie a SLT (de exemplu, blaşti circulanţi, încărcătura leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcţie renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator şi reducerea dozei iniţiale de venetoclax

• Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remiterea citopeniilor. Modificarea dozei şi întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiunii

VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

• Sindrom de liză tumorală

• Neutropenie şi infecţii

- În studiile în care pacienţii au fost trataţi cu venetoclax în asociere cu rituximab sau obinutuzumab şi în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4 la pacienţii cu LLC

- La pacienţii cu LAM, neutropenia de gradul 3 sau 4 este frecventă înainte de începerea tratamentului. Numărul de neutrofile poate scădea cu venetoclax în asociere cu un agent hipometilant. Neutropenia poate reapărea odată cu ciclurile de terapie ulterioare.

- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului. Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienţii cu neutropenie severă

- Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecţie. Infecţiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene, întreruperea sau reducerea dozei şi utilizarea factorilor de creştere (de exemplu, G-CSF) după caz

• Imunizare

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

• Inductori ai CYP3A

- Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax şi ca urmare apariţia riscului de scădere a eficacităţii. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderaţi ai CYP3A4

• Femeile aflate la vârsta fertilă

- Trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax şi timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

• Sarcina şi alăptarea

- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

• Fertilitate

- Poate fi compromisă la sexul masculin din cauza tratamentului cu venetoclax; poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

VIII. INTERACŢIUNI

• **Inhibitori ai CYP3A**

- Pentru pacienţii care necesită utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) sau cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacin, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), dozele de venetoclax trebuie administrate conform Tabel 3

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

- Trebuie evitată utilizarea produselor care conţin grapefruit, portocale de Sevilla şi fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conţin inhibitori ai CYP3A.

• **Inhibitori ai gp-P şi ai BCRP**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex.. rifampicină) şi ai BCRP la iniţierea şi în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P şi al BCRP, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea semnelor de toxicitate

• **Inductori ai CYP3A**

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducţie a CYP3A mai mică. Produsele care conţin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacităţii

• **Azitromicină**

- În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax

• **Medicamente care scad aciditatea gastrică**

- Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagonişti ai receptorilor H2, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilităţii venetoclax

• **Chelatori ai acizilor biliari**

- Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbţia venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacţiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puţin 4 - 6 ore după chelator.

• **Warfarină**

- Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internaţional normalizat (INR) la pacienţii care utilizează warfarină

• **Substraturi ale gp-P, BCRP şi OATP1B1**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauţie. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran exetilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potenţială interacţiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicităţii legate de statine.

IX. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficacitatea tratamentului cu venetoclax în **LLC** se apreciază pe baza criteriilor ghidului iwCLL (International Workshops on CLL) şi în **LAM** se apreciază pe baza criteriilor menţionate în European Leukemia Net (ELN)

X. CRITERII DE OPRIREA/ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

- Progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient
- Pentru pacienţii care necesită o scădere a dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, se ia în considerare oprirea tratamentului cu venetoclax
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LLC pentru modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT; toxicităţi non-hematologice de grad 3 sau 4; neutropenie de grad 3 însoţită de infecţie sau febră sau toxicităţi hematologice de grad 4 (cu excepţia limfopeniei)
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LAM pentru abordarea terapeutică a toxicităţilor hematologice şi pentru recuperarea hematologică; dacă nu se obţine remiterea cu tratament de susţinere în cazul toxicităţilor non-hematologice de grad 3 sau 4
- Sarcină

XI. PRESCRIPTORI:

- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală)
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL

A. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

• Pacienţii copii şi adolescenţi şi pacienţii adulţi tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare;

Nota. La pacienţii cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc

III. CONTRAINDICAŢII:

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
• Trebuie avute în vedere contraindicaţiile privind chimioterapia de limfodepleţie.

IV. TRATAMENT

• Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
• Terapia trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice şi instruit pentru administrarea medicamentului şi monitorizarea pacienţilor trataţi cu tisagenlecleucel;
• Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab şi echipament de urgenţă pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariţiei sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
• Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
• De regulă, fabricarea şi eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.
• Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
• Tratamentul va fi iniţiat după obţinerea consimţământului informat al pacientului/aparţinătorilor acestuia.

Doze

Doze la pacienţii copii şi adolescenţi şi la pacienţii adulţi tineri, cu LAL cu celulă de tip B

- Pentru pacienţii cu o greutate corporală de 50 kg şi sub: 0,2 până la 5,0 x 106 celule T CAR viabile/kg corp;
- Pentru pacienţii cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la 2,5 x 108 celule T CAR viabile (fără a fi în funcţie de greutatea corporală).

Condiţii premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleţie)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleţie înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤1000 celule/µl.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleţie. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie şi perfuzare şi dacă numărul de leucocite este >1000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleţie înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleţie este:

- Fludarabină (30 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 4 zile) şi ciclofosfamidă (500 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conţinut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleţie, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină (500 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile) şi etoposid (150 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

Chimioterapia de limfodepleţie poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacţii acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol şi difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizaţi corticosteroizi decât în caz de urgenţă cu potenţial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienţii trebuie monitorizaţi zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne şi simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice şi alte toxicităţi. Trebuie avuta în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare şi la apariţia primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine şi/sau ale evenimentelor neurologice;
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienţii trebuie sfătuiţi să rămână în proximitatea (la o distanţă de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauţie de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conţine celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauţie (să poarte mănuşi şi ochelari de protecţie) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecţioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informaţiilor unice, esenţiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel şi administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans şi ajustat în funcţie de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata

de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat şi ajuns la temperatura ambientală (20° C - 25° C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menţine nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleţie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitaţională. Trebuie perfuzat conţinutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluţie de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei şi pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 0 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ŞI PRECAUŢII:

• Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului şi numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.

• Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecţiunile de mai jos:

- Reacţii adverse grave nerezolvate (mai ales reacţii pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
- Infecţie activă necontrolată;
- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleţie.

• Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic şi terapeutic împotriva infecţiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecţii existente.

• În cazul neutropeniei febrile, infecţia trebuie evaluată şi tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide şi alte măsuri de susţinere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, ţesuturi sau celule.

• La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca remisie completă (CR) sau, remisie completă cu hemogramă incompletă (CRi)

- Remisia completă (CR) este definită ca < % blaşti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară şi recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite > 100.000/µl şi număr absolut de neutrofile > 1.000/µl) fără transfuzie sanguină
- Remisie completă cu recuperare hematologica incompletă (CRi) este definită ca < 5% blaşti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară şi fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite < 100.000/µl şi număr absolut de neutrofile < 1.000/µl)

• Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienţilor după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sângelui periferic şi al măduvei osoase, examen SNC, examen fizic şi al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani şi apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani

• Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greaţă, vărsături, diaree, diaforeză, erupţii cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficienţă cardiacă şi aritmie, insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică, însoţită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) şi limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
- Factorii de risc sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleţie, infecţie activă şi debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.
- În aproape toate cazurile, apariţia sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcţie de tabloul clinic al pacientului şi conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână şi disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- În situaţii de urgenţă cu potenţial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniştilor factorului de necroză tumorală (TNF)."

- **Severitatea sindromului de eliberare de citokine**	- **Tratament**
- **Sindrom prodromal**: - Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie	- Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecţie; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susţinere simptomatică.
- **Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenţie uşoară - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:** - Febră mare - Hipoxie - Hipotensiune arterială uşoară	- Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos şi/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.
- **Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenţie moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome**: - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide şi susţinere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creşterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut şi/sau necesitatea ventilaţiei mecanice - Deteriorare rapidă a stării clinice	• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilaţie mecanică şi/sau alte măsuri de susţinere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) - Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. - Dacă nu există nicio reacţie de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine. - Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • Dacă nu are loc o îmbunătăţire clinică în 12 - 18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situaţia se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză iniţială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele şi oxigenul în doză

	- mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

• Reacţii adverse de natură neurologică
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conştienţă, convulsii, afazie şi tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienţii trebuie diagnosticaţi şi trataţi în funcţie de fiziopatologia existentă şi în conformitate cu protocoalele locale.
- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel şi au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 8 zile în LAL cu celulă B. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B.
• Pacienţii pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleţie şi perfuzarea tisagenlecleucel şi trebuie trataţi conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creştere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.
• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel trebuie monitorizaţi pe toată durata vieţii pentru a se identifica apariţia neoplaziilor secundare.
• Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienţii cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauţie, cum sunt măsuri de precauţie împotriva infecţiilor, profilaxie cu antibiotic şi înlocuirea imunoglobulinei în funcţie de vârstă şi în conformitate cu recomandările standard.
• Pentru a reduce la minimum riscul apariţiei sindromului lizei tumorale (TLS), pacienţii cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele şi simptomele TLS trebuie monitorizate şi evenimentele trebuie tratate în funcţie de recomandările standard.
• Pacienţii cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficienţă renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenţie specială.
• Nu se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potenţial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
• Screening-ul pentru HBV, HCV şi HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienţii trataţi cu medicamentele direcţionate împotriva celulelor B şi pot determina apariţia hepatitei fulminante, insuficienţei hepatice şi decesului.
• Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19- negativă după tratament anterior anti-CD19.
• Datorită porţiunilor limitate şi scurte de informaţii genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel şi HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
• Pacienţii care nu au fost expuşi anterior la dextran şi dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observaţi cu atenţie în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
• Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:
Tratamentului se prescrie şi se administrează de către medicii din specialităţile hematologie şi onco hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obţinerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătăţii. Pentru evaluarea indicaţiei de tisagenlecleucel şi aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 şi se va trimite către Comisia De Terapii Celulare a MS.

B. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:
• Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

II. CRITERII DE INCLUDERE:
• Pacienţii adulţi cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

III. CONTRAINDICAŢII:
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
• Trebuie avute în vedere contraindicaţiile privind chimioterapia de limfodepleţie.

IV. TRATAMENT
• Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
• Terapia trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice şi instruit pentru administrarea medicamentului şi monitorizarea pacienţilor trataţi cu tisagenlecleucel;
• Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab şi echipament de urgenţă per fiecare pacient pentru eventualitatea apariţiei sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
• Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
• De regulă, fabricarea şi eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.
• Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
• Tratamentul va fi iniţiat după obţinerea consimţământului informat al pacientului.
Doze
Doze la pacienţii adulţi cu DLBCL
- 0,6 până la 6 x 108 celule T CAR viabile (fără a fi în funcţie de greutatea corporală).
Condiţii premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleţie)
Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleţie înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤1000 celule/µl.
Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleţie. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleţie şi perfuzare şi dacă numărul de leucocite este > 1.000 celule/µl, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleţie înainte de a i se administra tisagenlecleucel.
DLBCL
Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleţie este:
- Fludarabină (25 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) şi ciclofosfamidă (250 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).
În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conţinut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleţie, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:
- Bendamustină (90 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).
Chimioterapia de limfodepleţie poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤1000 celule/µl cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.
Tratament premergător
Pentru a reduce la minimum posibilele reacţii acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienţilor să li se

administreze tratament prealabil cu paracetamol şi difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizaţi corticosteroizi decât în caz de urgenţă cu potenţial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienţii trebuie monitorizaţi zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne şi simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice şi alte toxicităţi. Trebuie avuta în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare şi la apariţia primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine şi/sau ale evenimentelor neurologice.
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienţii trebuie sfătuiţi să rămână în proximitatea (la o distanţă de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauţie de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conţine celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauţie (să poarte mănuşi şi ochelari de protecţie) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecţioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informaţiilor unice, esenţiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel şi administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans şi ajustat în funcţie de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat şi ajuns la temperatura ambientală (20° C - 25° C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menţine nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleţie leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitaţională. Trebuie perfuzat conţinutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluţie de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei şi pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ĂI PRECAUŢII:

• Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului şi numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.

• Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricărora dintre afecţiunile de mai jos.

- Reacţii adverse grave nerezolvate (mai ales reacţii pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
- Infecţie activă necontrolată;
- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleţie.

• Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic şi terapeutic împotriva infecţiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecţii existente.

• În cazul neutropeniei febrile, infecţia trebuie evaluată şi tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide şi alte măsuri de susţinere, după cum este indicat din punct de vedere medical.

• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, ţesuturi sau celule.

• La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parţial; pacienţii cu răspuns parţial se reevalueazǎ la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirmării obţinerii răspunsului complet

• Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienţilor după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de măduvă osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9,12, 18 şi 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani

• Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greaţă, vărsături, diaree, diaforeză, erupţii cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficienţă cardiacă şi aritmie, insuficienţă renală şi insuficienţă hepatică, însoţită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) şi limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
- Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienţi adulţi cu DLBCL.
- În aproape toate cazurile, apariţia sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcţie de tabloul clinic al pacientului şi conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână şi disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situaţia excepţională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piaţă, documentată în catalogul Agenţiei Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- În situaţii de urgenţă cu potenţial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniştilor factorului de necroză tumorală (TNF).

- **Severitatea sindromului de eliberare de citokine**	- **Tratament**
- **Sindrom prodromal**: - Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie	- Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecţie; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susţinere simptomatică.
- **Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenţie uşoară - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:** - Febră mare - Hipoxie - Hipotensiune arterială uşoară	- Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos şi/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.
- **Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenţie moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:** - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide şi susţinere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creşterea necesarului de oxigen, inclusiv	• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilaţie mecanică şi/sau alte măsuri de susţinere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos

oxigen în flux crescut şi/sau necesitatea ventilaţiei mecanice - Deteriorare rapidă a stării clinice	în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) - Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. - Dacă nu există nicio reacţie de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine. - Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • Dacă nu are loc o îmbunătăţire clinică în 12 - 18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situaţia se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză iniţială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele şi oxigenul în doză - mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

• Reacţii adverse de natură neurologică

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conştienţă, convulsii, afazie şi tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienţii trebuie diagnosticaţi şi trataţi în funcţie de fiziopatologia existentă şi în conformitate cu protocoalele locale.

- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel şi au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.

• Pacienţii pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleţie şi perfuzarea tisagenlecleucel şi trebuie trataţi conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creştere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

• Pacienţii trataţi cu tisagenlecleucel trebuie monitorizaţi pe toată durata vieţii pentru a se identifica apariţia neoplaziilor secundare.

• Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienţii cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauţie, cum sunt măsuri de precauţie împotriva infecţiilor, profilaxie cu antibiotic şi înlocuirea imunoglobulinei în funcţie de vârstă şi în conformitate cu recomandările standard.

• Pentru a reduce la minimum riscul apariţiei sindromului lizei tumorale (TLS), pacienţii cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele şi simptomele TLS trebuie monitorizate şi evenimentele trebuie tratate în funcţie de recomandările standard.

• Pacienţii cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficienţă renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenţie specială.

• Nu se recomandă ca pacienţilor să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potenţial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.

• Screening-ul pentru HBV, HCV şi HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienţii trataţi cu medicamentele direcţionate împotriva celulelor B şi pot determina apariţia hepatitei fulminante, insuficienţei hepatice şi decesului.

• Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19- negativă după tratament anterior anti-CD19.

• Datorită porţiunilor limitate şi scurte de informaţii genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel şi HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.

• Pacienţii care nu au fost expuşi anterior la dextran şi dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observaţi cu atenţie în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

• Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie şi se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obţinerea avizului Comisiei de terapii celulare Ministerului Sănătăţii. Pentru evaluarea indicaţiei de tisagenlecleucel şi aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 şi se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătăţii.

Anexa Nr. 1

Denumirea Spital/ Clinică Hematologie _____

CERERE DE EVALUARE A INDICAŢIEI DE TRATAMENT CU TISAGENLECLEUCEL

Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătăţii

(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare, unul care va fi trimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil şi unul care va fi trimis medicului curant)

- Nume:	- Prenume:
- CNP:	- CI/Certificat de naştere:
- Vârstă: - Adresă:	- Tel: - E-mail:
- **Reprezentant legal/Persoana de contact** (se va completa în cazul pacienţilor minori):	
- Nume:	- Prenume:
- CNP:	- CI:
- Adresă:	- Grad de rudenie:
	- Tel:
	- E-mail:

- Diagnostic extins (forma celulară, forma imunologică):		Greutate (kg)
Stadiu la diagnostic:	- Ex HP nr./data	ECOG PS:
-	-	
- Stadiu actual:		
- Diagnostice secundare:		-
- 1		-
- 2		-
- 3		-
- 4		-
- Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu TISAGENLECLEUCEL ☐ - 1 ..... - 2 ..... - 3		

*) Comisia de Terapii Celulare va propune Centrul de Transplant unde se va efectua procedura, respectând ordinea preferinţelor pacientului.

A. ELEMENTE DE SUSŢINERE A DIAGNOSTICULUI

- Data Diagnostic:	
- Diagnostic antecedent de Limfom folicular Da/NU	- Dacă DA: - Data ..... - Linii de tratament anterioare: - 1. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... - 2. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... - 3. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....
1. Examen HP de Limfom cu celula mare B - GCB / NonGCB 2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B - Data ..... - Linii de tratament anterioare: - 1. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... - 2. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... - 3. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat	
- Data ..... - Linii de tratament anterioare: - 1. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... - 2. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... - 3. ..... oprită în luna ...../anul ..... rezultat	
- Data exactă a ultimului tratament:	
- Prindere SNC în antecedente: Da/NU:	
- Ultima puncţie lombară care documentează remisiunea ..... (data)	
- Ultimul PET .....(data). Boală activă: DA/NU	
- Ultima analiză a măduvei osoase: .....(data). Boală activă: DA/NU	
- Numărul total de limfocite ..... nr x 10^9/L	

B. BILANŢUL ACTUAL

- Situaţia bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL:	
- Funcţia cardiacă: EKG şi FEVS (ecocardiograma) - FEV > 40% - evaluare ecografică pentru pericardită	
- Funcţia hepatică: - AST, ALT, LDH, bilirubină, ΨGT (AST/ALT < 5 x ULN; bilirubina < 2 mgl/dL; limita crescută acceptată pentru Sindromul Gilbert)	
- Funcţia renală: uree, creatinină, acid uric Clearence la creatinină > 30 mL/min	
- Hemoleucograma: - ANC > 1 x 10^9/L	
- Imagistica SNC (RMN cap): - IRM nu este solicitat excepţie făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
- Puncţie lombară: - Puncţia lombară nu este cerută excepţie făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
- Fertilitate: - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină din ser sau urină negativ	
- Istoric de malignitate: - (Este obligatorie absenţa istoricului de malignitate altul decât carcinomul in situ: cervix, vezică, sân, cu excepţia cazului în care este liber de boală şi în afara tratamentului de mai mult de 3 ani)	
- Istoric de boli autoimune: - (Nu este recomandată în boală autoimună activă având ca rezultat leziuni de organe sau care necesită imunosupresie sau terapie sistemică în ultimii 2 ani)	
- Tratament sistemic imunosupresiv actual:	
- Existentă sau suspiciunea unei infecţii fungice, bacteriene, virale sau alt tip:	
- Funcţia pulmonară (teste funcţionale ventilatorii - opţional):	
- **Markeri infecţioşi: (cu 30 zile înainte de afereză)** - Ac anti HIV 1 şi HIV 2 HIV p24 antigen - HIV 1/2 PCR - Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR - Anti HCV HCV PCR	- THPA - Anti HTLV 1 şi 2 CMV Anti IgG CMV Anti IgM EBV Anti IgG EBV Anti IgM - Toxoplasma Anti IgG - Toxoplasm Anti IgM - Altele:
- Evaluare psihiatrică:	
- Alte boli asociate:	
- Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL:	
- Alte observaţii (probleme sociale etc).	

Ţinând cont de tipul de boală şi de evoluţia acesteia, este de apreciat că la nivelul cunoştinţelor medicale actuale, acest pacient are şanse mai mari de supravieţuire prin efectuarea unui tratament cu TISAGENLECLEUCEL:

- Data:	- Semnătura şi parafa medicului curant:
- Unitatea medicală:	

C. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SĂNĂTĂŢII

Data primirii cererii:		
Data analizării cererii:		
Rezultatul Cererii (Indicaţie De Terapie Cu TISAGENLECLEUCEL):	- Δ DA	- Δ NU
Motivarea formulată de comisie:		
Nivel de urgenţă:	- Δ Ridicat	- Δ Mediu
Centrul de Transplant desemnat:		

Centrul de transplant are obligaţia să confirme preluarea pacientului şi includerea în programul său de transplant, în termen de 7 zile lucrătoare.
Alte observaţii ale comisiei:

Avizul Comisiei de Terapii Celulare:

☐ DA	☐ NU
Data:	

Preşedinte:		Nume: Prof. Univ. Dr. Alina Tanase	Semnătura şi parafa:
Membrii	2.	Nume: Prof. Univ. Dr. Anca Colita	Semnătura şi parafa:
	3.	Nume: Conf. Univ. Dr. Smaranda Arghirescu	Semnătura şi parafa:
	4.	Nume: Conf. Univ. Dr. Andrei Colita	Semnătura şi parafa:
	5.	Nume: Conf. Univ. Dr. Horia Bumbea	Semnătura şi parafa:
	6.	Nume: Conf. Univ. Dr. Erzsebet Lazar	Semnătura şi parafa:
	7.	Nume: Dr. Angela Dascalescu	Semnătura şi parafa:
	8.	Nume: Dr. Ciprian Tomuleasa	Semnătura şi parafa:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 193, cod (L020F): DCI BUPROPIONUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive NDRI
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
- Principale
Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi dependenţa de nicotină.
- p. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
320 - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
IV. Tratament:
Dozare:
Doza zilnică recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare: 1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 194, cod (L025C): DCI CYPROTERONUM

I. Definiţia afecţiunii
- cancerul de prostată
II. Stadializarea afecţiunii
a. Cancer prostatic localizat
b. Cancer prostatic local avansat
c. Cancer prostatic metastazat
III. Criterii de includere
a. Cancer prostatic localizat
Terapia hormonală se recomandă acestor pacienţi dacă prezintă o recădere biochimică şi prezintă:
- simptomatologie de progresie locală a bolii
- metastaze confirmate
- timp de dublare a PSA < 3 luni
b. Cancer prostatic local avansat
Terapie antiandrogenică adjuvantă pentru minim 2 ani pacienţilor supuşi radioterapiei care au un scor Gleason ≥ 8.
c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent
IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Doza uzuală recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi. Pentru diminuarea creşterii iniţiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agonişti ai gonadotrofinei (LH-RH) doza iniţială recomandată este de 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de două ori pe zi, timp de 5 - 7 zile, apoi 100 mg acetat de cyproteron (2 comprimate) de 2 ori pe zi timp de 3 - 4 săptămâni în asociere cu un analog agonist al gonadotrofinei (LH-RH) în doza uzuală recomandată.
V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)
- teste pentru funcţiile hepatică şi adrenocorticală, precum şi determinarea numărului hematiilor din sânge.
- teste ale funcţiei hepatice înaintea începerii tratamentului şi atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.
VI. Criterii de excludere din tratament:
- Contraindicaţii
Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli caşectizante (cu excepţia carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii medicamentului.
- Non-responder
Cancer prostatic hormonorezistent
- Non-compliant
VII. Prescriptori
Medici specialişti oncologie medicală

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 195, cod (L026C): DCI TRASTUZUMABUMUM

A. Tratamentul cancerului mamar incipient şi avansat local
I. Indicaţii:
a) după intervenţie chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) şi radioterapie (dacă este cazul);
b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România)

şi ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;
c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel şi carboplatină;
d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm.

II. Criterii de includere:
a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0-2;
c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
d) Stadiile 1, 2, 3; ganglioni limfatici negativi şi tumoră mai mare sau egală cu 2 cm (pentru stadiu neoadjuvant) sau mai mare sau egală cu 1 cm (pentru stadiu adjuvant) SAU ganglioni limfatici negativi, orice dimensiune a tumorii şi grade de diferenţiere 2 - 3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluţie de boală metastatică
e) FEVS > 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):
a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;
b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care necesită tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
c) sarcină/alăptare;
d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: 52 de săptămâni sau până la recurenţa bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP

VI. Monitorizare:
• Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
• Evaluare imagistică periodică.

VII. Întreruperea tratamentului
• Dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.
• în cazul recidivei bolii
• sarcină/alăptare;
• decizia medicului oncolog curant
• decesul pacientului

VIII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală.

B. Tratamentul cancerului gastric metastazat

I. Indicaţii:
Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil şi sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncţiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică.
Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienţii cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ şi confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH.

II. Criterii de includere:
a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0-2;
c) test IHC 3+, sau test IHC 2+ şi test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
d) boală metastazat sau boală local avansată, inoperabilă;
e) FEVS ≥ 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):
a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% faţă de valoarea iniţială şi fără a se normaliza în 4 săptămâni;
b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC (clasa II - IV NYHA), alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
c) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidităţi
d) sarcină/alăptare;
e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică:

Schema terapeutică la trei săptămâni
Doză iniţială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreţinere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreţinere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

VI. Întreruperea tratamentului
Criterii pentru întreruperea tratamentului:
a) dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile. Decizia va aparţine medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.
b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
c) sarcină/alăptare;
d) pacienţii care prezintă dispnee de repaus determinată de complicaţiile malignităţii avansate sau a comorbidităţilor
e) decizia medicului oncolog curant
f) decesul pacientului

VII. Monitorizare:
Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
Evaluarea imagistică (obiectivă) a răspunsului la tratament, trebuie efectuată periodic, prin examen CT sau RMN. Intervalul recomandat este de 6 - 12 săptămâni însă pot exista excepţii, justificate, de la această regulă.

VIII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicaţii
1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere

necondiţionată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:

a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau

b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);
- funcţie medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate
- după chimioterapie (indicaţia nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât şi boala metastatică viscerală
- pot fi incluşi pacienţi care au primit anterior cel puţin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:

a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a enzalutamidei).

b. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

2. Criterii de excludere:

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);
- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

III. Tratament (doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc)

Posologie

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.
- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă
- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă şi se pot administra cu sau fără alimente.
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obişnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obişnuită.

Modificare doză datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2, apoi reluaţi tratamentul cu aceeaşi doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

IV. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenţie şi monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de iniţierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care puteau predispune la convulsii necesită atenţie şi monitorizare neurologică.

Contracepţia la bărbaţi şi femei

Nu se ştie dacă enzalutamida sau metaboliţii acesteia sunt prezenţi în spermă. Dacă pacientul este implicat în activităţi sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă şi timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activităţi sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului şi a unei alte forme de contracepţie pe parcursul tratamentului şi timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA;
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
- PSA;

- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcţiei cardiace şi monitorizarea TA;

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

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

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

- apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creştere confirmată cu 25% faţă de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (faţă de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenţie, sindromul picioarelor neliniştite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

VIII. Prescriptori:

Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicaţia terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbaţii adulţi, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala în stadiu metastatic - confirmat imagistic
- Pentru indicaţia nr. 1 de mai sus - pacienţi recent diagnosticaţi, cu risc ridicat, definit ca prezenţa a cel puţin 2 dintre următorii 3 factori de risc:
  - scor Gleason ≥ 8
  - prezenţa a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
  - prezenţa unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicaţia prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicaţia postchimioterapie), definită astfel:

a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau

b. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);
- funcţii: medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate

a. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1

b. pacienţi asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecţiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficienţa cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracţiei de ejecţie cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);
- pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficienţă hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncţie adrenală sau hipofizară
- administrare concomitenta a Ra-223

IV. Posologie - forma farmaceutica - comprimate de 250 mg , comprimate de 500 mg, comprimate de 1.000 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (**2 comprimate de 500 mg sau 4 comprimate de 250 mg sau 1 comprimat de 1000 mg**). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezenţa acestora creşte expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puţin două ore după masă şi nu trebuie consumate alimente cel puţin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situaţii de stres neobişnuit, poate fi indicată creşterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul şi după situaţia stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică
- potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,

- evaluarea retenţiei hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcţiei cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

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

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

• apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase;

• progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-ţintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creştere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului) sau apariţia unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creşterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creştere confirmată cu 25% faţă de valoarea iniţială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcţiei cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creşterea transaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicităţii de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme şi alte toxicităţi de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 198, cod (L031C): DCI ERLOTINIBUM

A. Cancerul pulmonar non-microcelular

I. Indicaţii:

a) tratament de primă linie la pacienţii cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare EGFR.

b) tratament de menţinere la pacienţii cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale EGFR şi cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.

c) tratamentul pacienţilor cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eşecul terapeutic al cel puţin unui regim de chimioterapie anterior (pentru aceşti pacienţi nu este necesar să fie determinat statusul mutaţional EGFR).

II. Criterii de includere:

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0 - 3;

c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;

d) prezenţa mutaţiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicaţiile de linia 1 şi de menţinere)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) insuficienţă hepatică sau renală severă;

b) comorbidităţi importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;

c) sarcină/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi;

e) pacienţi care prezintă mutaţie punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;

f) apariţia bolii pulmonare interstiţiale acute.

IV. Durata tratamentului:

- până la progresia bolii (cu excepţia pacienţilor care încă prezintă beneficiu clinic)
- până la apariţia unor toxicităţi inacceptabile (în opinia medicului curant);
- tratamentul se va întrerupe în cazul non-complianţei pacientului la tratament sau în cazul refuzului acestuia de a mai continua acest tratament.

V. Mod de administrare: 150 mg/zi p.o.

- la nevoie, doza poate fi scăzută cu câte 50 mg
- se administrează cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore de la ingestia alimentelor

VI. Monitorizare:

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VII. Prescriptori: Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

B. Cancerul de pancreas

I. Indicaţii

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

II. Criterii de includere

- pacienţi netrataţi anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;
- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic
- ECOG 0 - 2;
- vârsta > 18 ani
- funcţii hepatică şi hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

III. Posologie

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinaţie cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacţii adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariţia toxicităţii inacceptabile (în opinia medicului curant)

IV. Monitorizarea tratamentului

- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

V. Criterii de întrerupere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariţia unor toxicităţi inacceptabile care, în opinia medicului curant, necesită întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului specific;

VI. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM

*** Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 200, cod (L033C): DCI TRASTUZUMABUM

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicaţii:
Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:
a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienţilor care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
b) ca monoterapie în cazul pacienţilor trataţi anterior cu cel puţin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puţin o antraciclină şi un taxan, cu excepţia cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienţii cu receptori hormonali prezenţi trebuie de asemenea să fi prezentat un eşec la tratamentul hormonal, cu excepţia cazurilor în care acest tip de tratament nu a fost indicat.
c) în asociere cu un tratament hormonal pentru tratamentul pacientelor în perioada postmenopauză, cu receptori hormonali prezenţi.
II. Criterii de includere:
a) vârstă peste 18 ani;
b) ECOG 0 - 2;
c) IHC 3+ sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2;
d) stadiu metastatic;
e) FEVS > 50%.
III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):
a) FEVS < 50% şi scăderea cu 10 puncte faţă de valoarea iniţială, fără normalizare în 3 săptămâni;
b) afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă necontrolată care necesită tratament medical, boală valvulară cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
c) sarcină/alăptare;
d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţi
IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.
V. Schema terapeutică săptămânală şi la trei săptămâni - conform RCP
VI. Întreruperea tratamentului
• dacă procentul FEVS scade cu ≥ 10 puncte sub valoarea iniţială şi sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătăţit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepţia cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depăşesc riscurile.
• în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic)
• sarcină/alăptare;
• decizia medicului oncolog curant
• decesul pacientului
VII. Monitorizare:
• Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
• La pacienţii la care se administrează chimioterapie conţinând antracicline este recomandată monitorizarea ulterioară anuală o perioadă de până la 5 ani de la ultima administrare, sau mai mult dacă este observată o scădere continuă a FEVS.
• Evaluare imagistică periodică
VIII. Prescriptori: medici specialişti Oncologie medicală

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM

1. CANCER COLORECTAL

I. Indicaţii
• cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
- în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
- ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat
NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan
II. Criterii de includere
• cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
- ca monoterapie la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin şi irinotecan a eşuat
NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie şi la pacienţii la care terapia pe bază de oxaliplatin a eşuat şi care prezintă intoleranţă la irinotecan
• vârsta > 18 ani
• funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR
• ECOG PS 0 - 2
III. Criterii de excludere
- hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
- radioterapie externă terminată cu mai puţin de 14 zile în urmă sau persistenţa toxicităţilor determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutaţii RAS prezente
IV. Posologie
- doză de încărcare: 400 mg/m^2, ulterior 250 mg/m^2 săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m^2 la 2 săptămâni, fără doză de încărcare
- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină.
V. Monitorizare
- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.
VI. Criterii de întrerupere
a) definitivă
- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
b) temporară
- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)
VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

2. CANCER CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI

I. Indicaţii
• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)
II. Criterii de includere
• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
• Cancer cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivaţi de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menţinere (monoterapie)
• Vârstă > 18 ani
• Funcţie hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic şi a inhibitorului de EGFR
• ECOG PS 0 - 2
III. Criterii de excludere:
1. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă
2. Boala pulmonară interstiţială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină/alăptare
4. Reacţii adverse severe de tip şoc anafilactic legate de cetuximab
5. Reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.
IV. Posologie
Doza de încărcare: 400 mg/m^2, ulterior 250 mg/m^2 săptămânal, până la 6 cicluri, urmate de 500 mg/m^2 la 2 săptămâni în mentenanţă.
Nota 1: Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil sau doar cu Cisplatin/Carboplatin timp de 6 cicluri sau cu Cisplatin/Carboplatin şi Paclitaxel/Docetaxel timp de 4 cicluri urmat de cetuximab în mentenanţă la 2 săptămâni
Nota 2: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei şi continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârşitul perioadei de radioterapie.
Înaintea primei perfuzii, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu un antihistaminic şi un corticosteroid cu cel puţin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicaţie este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.
Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacţii cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secţiunea 4.4 reacţii cutanate).
Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului şi gâtului recurent şi/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin şi 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreţinere cu Cetuximab până la progresia bolii.
V. Monitorizare
- Monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii la 3 - 6 luni
VI. Criterii de întrerupere
a) definitivă
- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacţii cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară şi nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)
b) temporară
- în cazul apariţiei unor reacţii adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)
VII. Prescriptori: medici specialişti oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM

A. Carcinomul hepatocelular

I. Indicaţii
a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:
- **două investigaţii imagistice** (CT multi-detector şi RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori < 1 cm **sau**
- **o investigaţie imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanţă de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori ≥ 1 cm **sau**
- **examen histopatologic (HP)**
b) carcinom hepatocelular în absenţa hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin
- **examen histopatologic (HP)**
II. Criterii de includere
- CHC
- nerezecabil, local avansat/metastatic sau
- cu contraindicaţii operatorii din cauza statusului de performanţă sau a co-morbidităţilor asociate sau
- pacient cu CHC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenţii ablative (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale
- vârsta > 18 ani
- indice de performanţă ECOG 0 - 2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă:
a) neutrofile > 1.000/mm^3, trombocite > 50.000/mm^3
b) bilirubina totală < 2,5 ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) şi fosfataza alcalină < 5 ori LSN
III. Criterii de excludere
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă hepatică severă (clasa Child-Pugh C)
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare
IV. Posologie
- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).
V. Monitorizare
- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.
VI. Criterii de întrerupere
a) definitivă
- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară
- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):
• toxicitatea cutanată grad 3 - 4
• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
• evenimentele hemoragice severe
• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
• intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi

B. Carcinomul renal

I. Indicaţii
- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil

II. Criterii de includere
- carcinomul renal metastatic, local avansat sau recidivat, chirurgical nerezecabil, pentru următoarele categorii de pacienţi:
• fără tratament sistemic anterior sau
• trataţi anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF şi care au progresat sub aceste terapii sau
• trataţi anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii
- vârsta > 18 ani
- ECOG PS 0 - 2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată
- sarcină/alăptare

IV. Posologie
- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare
- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă
- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară
- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):
• toxicitatea cutanată grad 3 - 4
• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
• evenimentele hemoragice severe
• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
• intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

C. Carcinom tiroidian

I. Indicaţii:
- carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (^{131}I)

II. Criterii de includere:
- diagnostic de carcinom tiroidian diferenţiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- carcinom tiroidian diferenţiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:
• prezenţa unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
• administrarea cumulată de IRA ≥ 22,3 GBq sau
• apariţia progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
• după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul faţă de celălalt
- vârstă > 18 ani
- ECOG PS 0 - 2
- TSH < 0,5 mU/L
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă

III. Criterii de excludere:
- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- boala ischemică acută: boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent (în ultimele 6 luni)
- hipertensiune arterială necontrolată terapeutic
- sarcină/alăptare

IV. Posologie
- 800 mg zilnic (câte două comprimate de 200 mg de două ori pe zi).

V. Monitorizare
- monitorizare clinică şi biologică conform bolii de bază şi tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului şi localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă
- boala progresivă documentată imagistic, cu excepţia pacienţilor care prezintă beneficiu clinic
- reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor şi/sau după terapia simptomatică specifică
- perforaţie gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

b) temporară
- reacţiile adverse severe impun reducerea dozelor şi/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea şi RCP):
• toxicitatea cutanată grad 3 - 4

• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
• evenimentele hemoragice severe
• ischemie cardiacă şi/sau infarctul miocardic
• intervenţii chirurgicale majore

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM

A. CANCER DE PROSTATĂ

Cancerul de prostată reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce priveşte incidenţa, aceasta este în continuă creştere din cauza tendinţei marcate de îmbătrânire a populaţiei. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creştere medie estimată a incidenţei de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecţiuni neoplazice.

Screeningul PSA practicat în ultimii ani pe scară largă a determinat diagnosticarea cancerului de prostată în stadii din ce în ce mai incipiente, în care pacienţii pot beneficia de terapii cu intenţie curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecinţele acestor abordări diagnostice şi terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienţilor în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenţei metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalităţii specifice.

Tabloul clinic al pacienţilor cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tuşeul rectal, simptome sugestive pentru infecţie de tract urinar, obstrucţie vezicală, disfuncţie erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tuşeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine şi a scorului Gleason (cu excepţia pacienţilor vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea şi evaluarea gradului de risc al pacienţilor diagnosticaţi cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. şi I.3.A.).

În mod tradiţional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizaţi în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/şi M+) precum şi în stadiile avansate local (T3 şi T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason bioptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum şi la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezenţa a cel puţin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 şi 20 ng/ml, scor Gleason bioptic 7 sau stadiu clinic T2c (tumoră palpabilă în ambii lobi prostatici). Adjuvant prostatectomiei radicale hormonoterapia este standard terapeutic în cazurile pN+.

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiţionale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condiţiile unui profil de siguranţă şi tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Iniţierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ şi durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii şi conferă un avantaj statistic semnificativ de supravieţuire (specifică şi globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuprorelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienţi şi poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuprorelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienţii cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurenţă locoregională şi biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum şi reducerea mortalităţii specifice.

Acetatul de leuprorelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială creşte complianţa la terapie a pacienţilor prin reducerea numărului de injecţii precum şi a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative şi meta-analize demonstrează că Acetatul de leuprorelină are eficacitate şi profil de siguranţă echivalente cu alţi analogi LHRH.

B. CANCER MAMAR

Acetatul de leuprorelină este un agonist LHRH (GnRH) care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- şi perimenopauzale, Acetatul de leuprorelină este (alături de tamoxifen) opţiunea terapeutică standard. Date recente evidenţiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuprorelină reprezintă o terapie adjuvantă eficace, ce poate oferi un avantaj de supravieţuire şi are un profil de siguranţă şi tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerente legate de calitatea vieţii raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablaţia ovariană cu analogi LHRH şi polichimioterapie.

I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuprorelină

I.1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină în cancerul de prostată

1. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicaţie de terapie de privare androgenică primară (vezi mai jos) şi care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paleativă)
3. pacienţi cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenţionale
4. pacienţi cu cancer de prostată localizat şi volum prostatic > 50 cm^3, ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienţi cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- şi/sau adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii (de exemplu pN+).
7. recidiva biochimică, în faza hormonosensibilă, după iradiere +/- prostatectomie

I.2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată

- anamneză completă
- examen fizic complet
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, PSA total seric, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, glicemie, ALAT/ASAT.
- explorări radiologice: Rezonanţă magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

I.3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienţii cu cancer de prostată

- RMN de corp întreg (superior scintigrafiei osoase pentru detectarea metastazelor osoase, respectiv tomografiei computerizate pentru metastazele ganglionare)

- suspiciunea de afectare a ganglionilor pelvini poate fi certificată confirmată doar prin biopsie (laparoscopie/chirurgie deschisă) deoarece niciun test radiologic neinvaziv nu este fiabil → stadializare pN+
- scintigrafia osoasă se recomandă în cazul existenţei unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferenţiată (scor Gleason > 7) sau PSA > 20 ng/l

II. Schema terapeutică a pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

Scheme terapeutice recomandate pentru pacienţii cu cancer de prostată în tratament cu acetat de leuprorelină

Acetatul de leuprorelină se administrează lunar (3,75 mg sau 7,5 mg), trimestrial (11,25 mg sau 22,5 mg) sau semestrial (45 mg), injectabil subcutanat sau intramuscular (în funcţie de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**

2. Terapie paleativă la pacienţii cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, eventual intermitent, pe o perioadă stabilită de medicul specialist oncolog în funcţie de evoluţia simptomatologiei şi nivelul calităţii vieţii, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obţinerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprolină (sau alţi analogi de LHRH)**

3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:

3.a**.** pacienţi cu risc D'Amico intermediar (PSA între 10 - 20 ng/ml sau scor Gleason 7 sau T2c) sau cu risc estimat de afectare ganglionară > 15% sau "bulky disease" (formaţiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):

- **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brahiterapiei şi continuat timp de 4 luni după iniţierea acesteia**

3.b. pacienţi cu risc crescut (scor Gleason 8 - 10/stadiu T3 cu scor Gleason 7):

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei +/- brahiterapiei şi continuat timp de 18 - 36 luni după iniţierea acesteia**

3.c. pacienţi cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b şi PSA < 10 ng/ml şi scor Gleason < 7) şi volum prostatic > 50 cm^3, ca terapie neoadjuvantă, anterior brahiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

- **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial iniţiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**

4. Pacienţi cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenţionale şi/sau brahiterapiei:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei şi continuat timp de minim 6 luni după iniţierea acesteia (maxim 3 ani).**

5. Pacienţi pN+ sau cu risc mare de recurenţă biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA ≤ 12 luni):

- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 ani

6. Recidivă biochimică postiradiere (+/- prostatectomie radicală): HT intermitentă, cu perioade de hormonoterapie de 6 - 12 luni, alternând cu perioade de pauză, în funcţie de simptomatologia, calitatea vieţii pacientului, respectiv valorilor PSA. Orientativ, hormonoterapia poate fi reluată când PSA > 0.5 ng/ml post PR+RTE, respectiv când PSA > 3 ng/ml după RTE.

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

Acetatul de leuprorelină poate fi administrat ca monoterapie (precedat/asociat cu 2 - 4 săptămâni de antiandrogeni) sau terapie combinată cu antiandrogeni > 1 lună (flutamidă, bicalutamidă).

Scheme recomandate de terapie combinată:

A. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

B. antiandrogen iniţiat simultan cu acetatul de leuprorelină şi continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienţii cu boală metastatică.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate la interval de 3 - 6 luni de către medicul specialist oncolog.

Acestea includ:

- examen fizic complet;
- teste sanguine: hemoleucogramă completă, fosfatază alcalină serică, creatinină serică, PSA total seric +/- testosteron seric

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienţilor cu cancer de prostată

A. Pacienţi care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi

B. Pacienţi cu cancer de prostată metastatic şi risc crescut de fenomene clinice de tip "flare up" testosteronic (tumori mari, afectare osoasă), a căror pondere reprezintă circa 4 - 10% din totalul cazurilor în stadiu M1.

V. Prescriptori: iniţierea 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 desemnaţi

C. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ

Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific şi alegerea schemei terapeutice pentru pacientele cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

Endometrioza afectează circa 10% dintre femeile aflate în perioada fertilă, fiind responsabilă pentru aproximativ 15 - 25% dintre cazurile de durere pelviană şi corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalenţa exactă a endometriozei este dificil de evaluat deoarece nu există până în acest moment tehnici de diagnostic non-invazive, "standardul de aur" fiind încă reprezentat de identificarea prin laparoscopie şi confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este iniţiată frecvent pe criterii clinice şi/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) şi este adesea empirică, urmărind ameliorarea simptomatologiei clinice anterior unui eventual diagnostic laparoscopic.

Metodele terapeutice adresate endometriozei sunt chirurgicale (excizia implantelor endometriale, efectuată de obicei cu ocazia laparoscopiei exploratorii) şi/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agonişti ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acţionează prin activare hipofizară cu creşterea iniţială a nivelurilor de LH şi FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH şi FSH şi inhibiţie ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acţiune complementare precum stimularea apoptozei şi reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B şi VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicaţie eficientă şi bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum şi în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experienţă clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) pentru tratamentul durerii pelviene cronice la pacientele cu endometrioză în stadii avansate. Avantajul asocierii terapiei "add-back"

constă în prevenirea efectelor secundare de tip "flare-up" estrogenic precum şi în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agonişti GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susţin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilităţii asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro creşte de peste patru ori rata de succes a sarcinii clinice.

Leiomiomatoza (fibromatoza) uterină survine la 20 - 50% dintre femeile de vârstă fertilă, fiind cel mai frecvent tip de afecţiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzaţie de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncţia organelor reproducătoare precum şi a celor adiacente.

Este important de subliniat că leiomiomatoza uterină este cauza unui procent semnificativ de histerectomii (de exemplu circa 40% din totalul histerectomiilor practicate în SUA).

Fibroamele uterine sunt tumori dependente de mediul hormonal. Acest fapt justifică utilizarea acetatului de leuprorelină în tratamentul leiomiomatozei uterine.

Mecanismul de acţiune sugerat constă în inhibiţia de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol şi progesteron, cu reducere consecutivă a dimensiunilor tumorale.

Administrarea acetatului de leuprorelină pe o perioadă de circa 3 - 4 luni preoperator determină, în afara reducerii semnificative a volumului uterin şi lezional, ameliorarea valorilor serice ale hemoglobinei şi hematocritului precum şi reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

I. Criterii de includere a pacienţilor în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

1. Categorii de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- şi/sau postoperatorie

C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenţiei chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină şi care nu acceptă intervenţia chirurgicală sau la care intervenţia chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstrelor)

B. Examen fizic complet

C. Ultrasonografie pelviană

D. Examene de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

E. Test de sarcină

F. Prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) şi/sau histopatologic

3. Evaluări complementare pentru iniţierea tratamentului cu acetat de leuprorelină

a. Nivelul seric al CA-125 (normal < 35 UI/ml) - în anumite cazuri (de ex. paciente cu ascită/endometrioză severă cu infertilitate secundară)

b. Alte investigaţii paraclinice pentru cazuri speciale (conform deciziei medicului specialist ginecolog)

II. Schema terapeutică a pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină în tratament cu acetat de leuprorelină

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacientelor care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1. de către medicul specialist ginecolog.

Scheme terapeutice recomandate:

1. Endometrioză

- **Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

2. Endometrioză severă, dificil controlată

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni + terapie "add-back" (progesteron sau combinaţii estro-progestative) în scopul prevenirii/reducerii efectelor secundare (de ex. bufeuri, insomnie, uscăciune vaginală, demineralizări osoase).

3. Endometrioză cu infertilitate secundară

- Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro

4. Leiomiomatoză uterină

- **Acetat de leuprorelină 3,75 mg o dată pe lună sau 11,25 mg o dată la trei luni, timp de 6 luni**

Doza de acetat de leuprorelină trebuie administrată integral (nu se fragmentează din cauza caracteristicilor de eliberare).

Administrarea se poate face subcutanat/intramuscular, sub supraveghere medicală. Asemeni altor medicamente cu administrare injectabilă, locurile de injectare trebuie schimbate periodic.

Deşi s-a demonstrat că suspensia este stabilă timp de 24 de ore după reconstituire, se recomandă aruncarea acesteia dacă nu este utilizată imediat.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice în monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină

Reevaluările pentru monitorizarea pacientelor în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilităţii pelviene, a dispareuniei severe precum şi a induraţiei pelviene. Sensibilitatea şi induraţia pelviană vor fi evaluate prin examen fizic pelvian. Pentru evaluarea simptomatologiei dureroase se vor utiliza scale vizuale analoge (de ex. scalele de 4 puncte Biberoglu şi Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densităţii minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la iniţierea terapiei.

IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacientelor cu endometrioză/leiomiomatoză uterină

A. Paciente care au contraindicaţii pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:

1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienţi

2) femei gravide sau care intenţionează să rămână gravide în timpul acestui tratament

3) paciente cu sângerare vaginală nediagnosticată

B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauţie la femeile care alăptează.

V. PRESCRIPTORI: Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 204, cod (L040C): DCI GOSERELINUM

1. ONCOLOGIE

I. Definiţia afecţiunii:

• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Goserelin, implant, 3,6 mg)
• Cancer de sân în stadiu avansat (Goserelin, implant, 3,6 mg)
• Cancer de prostată (Goserelin, implant, 3,6 mg şi Goserelin implant 10,8 mg)

II. Stadializarea afecţiunii:

• Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III şi IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
• Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I şi II) (Goserelin, implant, 3,6 mg)
• Cancer de prostată care răspunde la tratamentul hormonal (Goserelin, implant, 3,6 mg)
• Cancer de prostată (Goserelin implant 10,8 mg):
- Carcinom de prostată metastazat;
- Carcinom de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
- Adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;

- Adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

1. Cancerul de sân (Goserelin implant, 3,6 mg):

- **Vârstă, sex:** femei în premenopauză sau perimenopauză;
- **Parametrii clinico-paraclinici**:
- cancer de sân în stadiu avansat care răspunde la tratamentul hormonal.
- cancer de sân diagnosticat în stadiul precoce, cu receptori pentru estrogen, ca alternativă la chimioterapie

2. Cancerul de prostată:

○ **Goserelin implant, 3,6 mg:**

• **Vârstă, sex**: bărbaţi

• **Parametrii clinico-paraclinici**: cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.

○ **Goserelin implant, 10,8 mg:**

• **Vârstă, sex**: bărbaţi

• **Parametrii clinico-paraclinici:**

- în tratamentul carcinomului de prostată metastazat;
- în tratamentul carcinomului de prostată local avansat, ca o alternativă la orhiectomie bilaterală;
- ca tratament adjuvant al radioterapiei la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienţii cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienţii cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Doza:

• 3,6 mg goserelin (un implant Goserelinum), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile sau 10,8 mg goserelin implant, injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 12 săptămâni.

Perioada de tratament:

• Goserelin implant, 3,6 mg:

În cancerul de sân incipient: cel puţin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut şi/sau HER2 pozitiv

• Goserelin implant, 10,8 mg: În tratamentul adjuvant al radioterapiei în tratamentul cancerului de prostată avansat, durata hormonoterapiei este de 3 ani.

Durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost stabilită; într-un studiu clinic comparativ s-a demonstrat că tratamentul adjuvant cu Goserelinum timp de 3 ani, determină ameliorarea semnificativă a duratei de supravieţuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg)

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Parametrii clinico-paraclinici:

Cancerul de sân:

• examen fizic,
• examene de laborator ale sângelui,
• imagistică (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcţie de evoluţia bolii)

Cancerul de prostată:

• monitorizarea PSA;
• creatinina, hemoglobina şi monitorizarea funcţiei hepatice;
• scintigrafie osoasă, ultrasunete şi radiografie pulmonară.

Periodicitate:

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.

În cancerul de sân incipient: examen fizic la fiecare 3 - 6 luni în primii 3 ani, la fiecare 6 - 12 luni pentru următorii 3 ani, apoi anual. Mamografie ipsilaterală şi contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanţă (M0), urmărirea pacienţilor se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanţă (M1) urmărirea pacienţilor se face la fiecare 3 - 6 luni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse: nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

Contraindicaţii pentru goserelin implant 3,6 mg:

Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

Contraindicaţii pentru goserelin implant 10,8 mg:

Hipersensibilitate la goserelină, la alţi analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienţi.

VII. Prescriptori: iniţierea 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 desemnaţi

2. ENDOMETRIOZA

I. Definiţia afecţiunii:

• Endometrioză

II. Stadializarea afecţiunii:

• Endometrioză stadiile I, II, III şi IV

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezenţa leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) şi/sau histopatologic

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

• doza: 3,6 mg goserelin (un implant), injectabil subcutanat, în peretele abdominal anterior, la fiecare 28 zile.

• perioada de tratament: numai pe o perioadă de 6 luni

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

• parametrii clinico-paraclinici:

- **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea
- **paraclinic:** reduce dimensiunile şi numărul leziunilor endometriale.

• periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcţie de evoluţia bolii.

Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.

V. Criterii de excludere din tratament:

• Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la goserelin, la alţi analogi LHRH sau la oricare dintre excipienţi.

- Sarcină.
- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

Co-morbidităţi: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituţie hormonală, adiţională (un preparat estrogenic şi un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioză, reduce demineralizarea osoasă, precum şi simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauţie la femeile cu afecţiuni metabolice osoase

• Non-responder
• Non-compliant
VI. Reluare tratament (condiţii) - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariţiei demineralizării osoase.
VII. Prescriptori: medici din specialitatea obstetrică-ginecologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 205, cod (L042C): DCI SUNITINIBUM

I. Indicaţii:
1. Carcinomul renal avansat şi/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile şi/sau metastatice după eşecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenţei sau intoleranţei
3. Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferenţiate, nerezecabile sau metastatice, la adulţi care au prezentat progresia bolii
II. Criterii de includere pentru indicaţia - carcinom renal:
a. diagnostic histopatologic de carcinom renal
b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
- care nu au primit tratament sistemic anterior
- după tratament anterior cu citokine (interferon şi/sau interleukina-2)
c. vârstă > 18 ani
d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă
Criterii de includere pentru indicaţia - GIST:
a. Diagnostic histopatologic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
c. Pacienţi trataţi cu imatinib în prima linie şi care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
d. vârstă > 18 ani
e. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă
Criterii de includere pentru indicaţia - tumori neuroendocrine pancreatice:
a. diagnostic histopatologic de tumora neuroendocrină pancreatică
b. pacienţi cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică), în evoluţie
c. vârstă > 18 ani
d. Indice de performanţă ECOG 0, 1 sau 2
e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă
III. Tratament
Doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament
a. pentru indicaţiile carcinoma renal şi GIST
- Doza recomandată = 50 mg administrată pe cale orală, zilnic timp de 4 săptămâni consecutive, urmat de o perioadă liberă de 2 săptămâni (schema 4/2) pentru un ciclu complet de 6 săptămâni; în cazul unor toxicităţi accentuate în ultimele 1 - 2 săptămâni de administrare, se poate opta şi pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)
- Doza maximă = 75 mg (cu excepţia cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)
- Doza minimă = 25 mg
- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcţie de siguranţa şi toleranţa individuală
- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)
- Doza se creşte la maximum 87,5 mg când se administrează concomitent cu inductori puternici de CYP3A4 (de ex. rifampicină)
- Nu se modifică doza la persoanele vârstnice sau la pacienţi cu insuficienţă hepatică (Clasa Child-Pugh A şi B)
- Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale în cazul administrării de sunitinib la pacienţii cu disfuncţie renală (uşoară până la severă) sau cu afecţiune renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă
b. Pentru indicaţia tumorile neuroendocrine pancreatice - doza recomandată de Sunitinib este de 37,5 mg administrate pe cale orală o data pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.
Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimţământului
IV. Criterii de excludere din tratament:
a. Co-morbidităţi:
• Hipertensiunea arterială malignă necontrolată medicamentos
• Evenimente cardiace prezente în ultimele 6 luni precum
- infarct miocardic (inclusiv angina pectorală severă/instabilă)
- bypass cu grefă pe artere coronariene/periferice
- insuficienţă cardiacă congestivă simptomatică
- accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
- embolism pulmonar
• Disfuncţie hepatică severă Clasa Child-Pugh C
b. Metastaze cerebrale necontrolate
c. Hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
d. Ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecţiuni cu risc crescut de perforaţie, fistulă abdominală, perforaţie gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
e. Diateze hemoragice, coagulopatii
f. Plăgi dehiscente
g. Fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
h. Tratamente anterioare cu agenţi anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
i. Sarcină/alăptare
j. Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):
• Hipertensiune arterială severă
Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienţii cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obţine un control adecvat al hipertensiunii.
• Manifestări clinice de ICC
• Microangiopatie trombotică
• Pancreatita
• Insuficienţă hepatică
• Sindrom nefrotic
• Formarea unor fistule
• Intervenţii chirurgicale majore
Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauţie la pacienţii care vor fi supuşi unor intervenţii chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenţie chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operaţie.
• Convulsii şi semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenţiei, deteriorarea funcţiei cognitive şi tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcţie de decizia medicului curant
• Fasceită necrozantă
VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)
• La iniţierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă şi biochimie completă, funcţia tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) şi examinări imagistice pentru stadializarea bolii
• Hemoleucograma, biochimia şi TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar

• Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor şi simptomelor clinice de ICC, în special la pacienţii cu factori de risc cardiac şi/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru aceşti pacienţi se recomandă evaluări periodice ale FEVs)
• Funcţia tiroidiană trebuie evaluată periodic
• Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ
• Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituţiei

VII. Prescriptori

- medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face şi pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 206, cod (L047C): DCI PEMETREXEDUM

*** Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM

A. PUBERTATE PRECOCE

Pubertatea precoce se defineşte prin apariţia semnelor de dezvoltare pubertară la o vârstă mai mică cu 2 DS decât vârsta medie de intrare în pubertate; semnele clinice sugestive pentru debutul pubertar sunt: stadiul B2 (Tanner) la fete, stadiul G2 (testiculi cu dimensiuni mai mari de 2,5 cm diametru longitudinal) la băieţi şi/sau apariţia pilozităţii puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deşi la o privire superficială instalarea precoce a pubertăţii nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertăţii se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetiţelor menstruate la vârste mici şi, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoţeşte de o accelerare a vitezei de creştere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creştere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia ţintă genetic. O serie de studii observaţionale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor şi de 156 cm în cazul băieţilor cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferenţe de înălţime faţă de media populaţională de 10 cm în cazul sexului feminin şi de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar şi colab 1995, Kauli şi colab., 1997).

Pubertatea precoce adevărată se defineşte ca fiind apariţia semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creşterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") şi consecutiv creşterea secreţiei de LH şi FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică,** a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieţilor pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecţie al pubertăţii precoce adevărate este cu superagonişti de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH şi FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertăţii precoce adevărate idiopatice, dar şi pubertăţii precoce adevărate secundare pseudopubertăţii precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemeni se adresează şi pubertăţii precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum şi pubertăţilor precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficienţa tratamentului asupra vitezei de creştere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) şi asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este iniţiat mai rapid.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin

1. Categorii de pacienţi eligibili pentru tratamentul cu triptorelin

A. Pacientul prezintă diagnostic clinic şi paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin şi 9 ani la sexul masculin;

- accelerarea vitezei de creştere (> 6 cm/an) remarcată de părinţi sau de medicul pediatru ori medicul de familie;
- progresia rapidă (în mai puţin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;
- apariţia semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creşterea dimensiunilor testiculilor (diametru longitudinal peste 2,5 cm sau volum testicular peste 3 - 4 ml)/adrenarha la ambele sexe;
- talie superioară vârstei cronologice.

a2. pubertatea precoce idiopatică centrală cu debut de graniţă (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin şi respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă ≤ 12 ani şi talia adultă predictată < 2 DS faţă de talia lor ţintă genetic;

sau

- asociază progresia rapidă a semnelor de pubertate (un stadiu de dezvoltare pubertară în 6 luni);

sau

- asociază patologie neuropsihică;

sau

- se estimează dezvoltarea de complicaţii/comorbidităţi la vârsta adultă

b) Criterii paraclinice:

- vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an;
- test la superagonist de GnRH solubil (triptorelin solubil) sugestiv pentru un debut pubertar adevărat (LH la 4 ore de la administrare triptorelin solubil 100 $\mu g/m^2sc \geq 5 \pm 0,5$ mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil ≥ 70 ± 10 pg/ml)
- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană ≥ 1,8 ml şi/sau identificarea ecografică a endometrului diferenţiat;
- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian ≥ 1,9 ml şi aspect multifolicular al ovarelor);
- dacă determinările serice hormonale bazale evidenţiază **LH ≥ 1 mUI/ml** şi/sau **estradiol ≥ 30 pg/ml*)** nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (*) o valoare a estradiolului ≥ 30 pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar şi care nu beneficiază per primam de terapie cu superagonişti de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

B. Sunt excluşi de la tratamentul cu triptorelin pacienţii care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienţii cu pseudopubertate precoce; fac excepţie pacienţii care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activităţii gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertăţii precoce adevărate. De asemeni se exclud pacienţii a căror vârstă osoasă depăşeşte 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

2. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin (evaluări nu mai vechi de 3 luni):

Caracteristici clinice de pubertate precoce, certificate de:

a. vârsta osoasă superioară vârstei cronologice cu minim 1 an

b. niveluri plasmatice crescute de LH, FSH, estradiol/testosteron plasmatic bazal sau după stimulare cu Triptorelin solubil

c. aspect ecografic pelvin sugestiv pentru debutul pubertar (sex feminin).

3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu triptorelin:

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: explorarea funcţiei tiroidiene, suprarenale sau hipofizare atunci când contextul clinic o impune.
- Imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale.

II. Criterii de prioritizare pentru protocolul de tratament cu triptorelin la pacienţii cu pubertate precoce adevărată

Pacienţii eligibili vor fi prioritizaţi în funcţie de:

A. Criterii clinice:

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică şi tratamentul este mai precoce, cu atât eficienţa este mai mare, câştigul taliei finale fiind mai important;
- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecţie copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puţin de 3 luni;
- gradul dezvoltării pubertare Tanner;
- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicaţia de tratament este mai puternică.

B. Criterii paraclinice:

- nivele de FSH, LH estradiol plasmatic/testosteron plasmatic **bazale** sugestive pentru debut pubertar sau răspuns amplu la testele de stimulare cu triptorelin solubil;
- diferenţierea endometrului la ecografia utero-ovariană
- avans rapid al vârstei osoase.

III. Schema terapeutică a pacientului cu pubertate precoce adevărată în tratament cu triptorelin

Terapia cu Triptorelin se administrează pacienţilor care îndeplinesc criteriile de includere în Protocolul terapeutic cu Triptorelin.

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze aparţinătorii asupra eficacităţii, a reacţiilor adverse şi a vizitelor periodice pentru administrarea şi monitorizarea tratamentului. Tratamentul se iniţiază şi se controlează doar în centrele specializate în tratarea şi monitorizarea acestei afecţiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menţionate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcţie de greutate, ci şi de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg şi se va administra intramuscular profund la 3 luni.

IV. Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice urmărite în monitorizarea pacienţilor din protocolul terapeutic cu triptorelin

Evaluările şi reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor vor fi efectuate de un **medic în specialitatea endocrinologie dintr-o unitate sanitara cu paturi** numit mai jos **medic evaluator.**

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

La interval de 6 luni

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie şi semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creştere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare
- Încetinirea procesului de maturizare osoasă
- LH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Îmbunătăţirea prognosticului de creştere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie şi semne clinice controlate
- LH, FSH şi estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menţinerea prognosticului de creştere nefavorabil

3. Criterii de ineficienţă terapeutică (necesită reevaluarea frecvenţei de administrare):

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH şi estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creştere nefavorabil

4. Procedura de monitorizare a terapiei:

a. Iniţierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacităţii şi monitorizare şi ciclul se repetă.

c. Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă şi la cunoştinţa medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni şi decizia de a continua sau opri acest tratament se va face cu ajutorul parametrilor de evaluare obligatorii. Reavizarea terapiei pentru următoarele 6 luni se va face în condiţiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienţilor cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)

- Pacienţi care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianţa scăzută la tratament şi monitorizare;
- Atingerea unei vârste apropiate de vârsta medie la care se produce un debut pubertar normal.

N.B.: Întreruperea terapiei cu Triptorelin înainte de atingerea vârstei osoase de parametri pubertari (12 ani) atrage după sine evoluţia rapidă spre sudarea cartilajelor de creştere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

VI. Prescriptori

Iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face şi de către medicul de familie, în dozele şi durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

B. ENDOMETRIOZA

Endometrioza se defineşte prin prezenţa unui ţesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul ţesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 şi 40 ani şi reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilităţii (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioză sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcţie de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza uşoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

Tratamentul medical al endometriozei se poate realiza cu analogi agonişti de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH şi LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH şi intrarea în repaus a ţesutului endometriozic.

I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină

Criterii clinice

În timpul menstruaţiei:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruaţie care durează mai mult de 8 zile
- dismenoree (menstruaţie dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruaţiei, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruaţie, persistă mai multe zile şi pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar şi apar de obicei **în preajma ovulaţiei** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruaţiei
- dureri declanşate de schimbare poziţiei
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)

- probleme urinare

Apariţia durerilor, repetabilitatea şi caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Examinarea ultrasonografică transvaginală şi/sau RMN-ul cu protocol de endometrioza evidenţiază leziuni sugestive de endometrioza.

Laparoscopia cu biopsie nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de endometrioză, investigaţiile imagistice menţionate şi examenul clinic pot stabili diagnosticul.

II. Schema de tratament cu triptorelină

Doza recomandată este de 3,75 mg triptorelin i.m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), numai după o atentă pregătire a injecţiei, fără nici o pierdere de lichid (efectuat strict conform modului de administrare). Tratamentul trebuie să înceapă în primele 5 zile ale ciclului.

Administrarea dozei de 11.25 mg ca şi tratament poate fi o opţiune, iar tratamentul trebuie administrat pentru o perioada de cel puţin 3 luni dar fără a depăşi 6 luni (se administrează deci o fiola i.m., maximum doua fiole, a doua la 3 luni de la prima administrare).

Durata tratamentului: aceasta depinde de gravitatea iniţială a endometriozei şi de evoluţia sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcţionale şi anatomice). Tratamentul cu triptorelină în endometrioză poate fi urmat 3 luni până la maxim 6 luni având în vedere reacţiile adverse ale tratamentului. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alţi analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianţă a pacienţilor la terapie, va decide întreruperea terapiei.

III. Prescriptori

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM

I. Definiţia afecţiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă şi acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an[2]). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienţi afectaţi cu vârsta sub 50 de ani[3]) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creştere îngrijorătoare a raportului de pacienţi tineri afectaţi, cu aproape o treime din pacienţii cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani[1]).

II. Stadializarea afecţiunii Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC

		Frecvenţă (%)	Supravieţuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	> 10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	> 10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Fludarabina este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul iniţial al LLC sau
- la pacienţii cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puţin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie:

• **LLC (Leucemia limfocitară cronică):**

- În monoterapie sau combinaţii cu ciclofosfamida
- Pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară la combinaţia FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
- La pacienţii cu comorbidităţi care pot limita opţiunile terapeutice (particular, insuficienţă renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

• **LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):**

- În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
- În combinaţii cu Rituximab (RFCM) la pacienţii cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obţinerea remisiunii complete şi a unei lungi perioade fără progresia bolii

• **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

Tratamentul de a doua linie:

• **LLC:**

- Se poate repeta tratamentul iniţial la pacienţii care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
- La pacienţii refractari sau care recad după terapii care conţin Fludarabină se recomandă combinaţii care conţin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

• **LNH-lg:**

- La pacienţii cu NHL-lg care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puţin un agent alkilant.

• **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

• 25 mg/m^2 administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

• 40 mg/m^2 administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.

• În condiţii speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidităţi severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.

• Pentru pacienţii cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obţine, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.

• Pentru pacienţii cu LNH-lg, fludarabina se administrează până la obţinerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parţială). După obţinerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienţilor au primit 8 cicluri de tratament.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

• Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

• Hemoleucograma

• Radiografie toracică şi ecografie abdominală sau CT

• Biopsie medulară (numai la pacienţii cu remisiune completă hematologică)[1]).

VI. Criterii de excludere din tratament:

• **Reacţii adverse:**

- hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienţii produsului

• **Comorbidităţi**

- la pacienţi cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
- anemie hemolitică decompensată

• **Non-responder**
- Progresia bolii
VII. Reluare tratament (condiţii)
• Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepţia pacienţilor:
- la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni
sau
- la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicaţie (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).
VIII. PRESCRIPTORI
Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi doar pentru formele cu administrare orală

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS

I. Indicaţii
Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcţie pulmonară în declin.
II. Criterii de includere în tratament
- Diagnostic de limfangioleiomiomatoză determinat imagistic prin
• examen CT
Sau
• Biopsie (plămân, masă abdominală, ganglion limfatic sau rinichi) sau examen citologic (sursă toracică sau abdominală care relevă prezenţa celulelor epitelioide)
Sau
• Valori serice ale VEGF-D (factor de creştere a endoteliului vascular D) ≥ 0.8 ng/ml
- Vârsta peste 18 ani
- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) ≤ 70% faţă de valoarea normală (post-bronhodilatator)
III. Criterii de excludere din tratament
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină
Atenţionări speciale:
- Valori anormale ale testelor hematologice şi hepatice
- Funcţie renală anormală
- Infecţii intercurente la momentul iniţierii terapiei
- Chilotorax
- Transplant pulmonar în antecedente
- Probleme ereditare rare de intoleranţă la fructoză, malabsorbţie a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază
- Probleme ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie a glucozei/galactozei
- Pacienţii cu hiperlipidemie deja instalată.
În situaţiile enumerate este necesară o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniţia o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus
IV. Tratament
1. Doza iniţială trebuie să fie de 2 mg/zi.
Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecinţă zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în acelaşi mod, fie cu alimente, fie fără.
Sirolimus nu trebuie administrat cu suc de grapefruit sau orice alt lichid în afară de apă sau suc de portocale. Nu se utilizează concomitent cu preparate conţinând sunătoare.
2. Precauţii de administrare
Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Sirolimus la copii şi la adolescenţii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experienţa existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii şi adolescenţi.
Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal şi în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedicamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subţire. De aceea, absorbţia şi eliminarea ulterioară ar putea fi influenţată de substanţe care afectează aceste proteine.
Inhibitorii de CYP3A4 scad metabolizarea Sirolimus şi cresc nivelurile acestuia, şi includ anumite **antifungice** (de exemplu **ketoconazol, clotrimazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol**), anumite medicamente din clasa **blocante ale canalelor de calciu** (**diltiazem, verapamil, nicardipină**), anumite **antibiotice** (de exemplu **troleandomicină, telitromicină, claritromicină, eritromicină**), anumiţi **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir**), **antagonişti ai receptorilor dopaminei (bromcriptină), cimetidină şi danazol**.
Inductorii de CYP3A4 cresc metabolizarea Sirolimus şi reduc nivelurile serice ale acestuia. Inductorii **CYP3A4** includ anumite **antibiotice** (**rifampicina, rifabutina**), **sunătoarea (Hypericum perforatum), anticonvulsivante: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină.**
Administrarea concomitentă a Sirolimus cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A4 nu este recomandată.
Utilizarea concomitentă a Sirolimus cu un inhibitor de calcineurină poate creşte riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.
Insuficienţă hepatică
Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienţii cu insuficienţă hepatică. În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreţinere. Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienţii cu insuficienţă hepatica. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentraţiei stabile datorată unui timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentraţii stabile la 3 determinări consecutive ale concentraţiilor minime de sirolimus.
Sarcina
Nu există date sau există date limitate privind utilizarea sirolimusului la femeile gravide. Sirolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepţie în cursul tratamentului, precum şi timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.
Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilităţii apariţiei de reacţii adverse la sugari alăptaţi la sân, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului. Studiile pe modele animale au arătat că în urma administrării de sirolimus marcat radioactiv, s-a constatat excreţia de radioactivitate în laptele.
Fertilitatea
La unii pacienţi cărora li s-a administrat Sirolimus s-a observat o afectare a parametrilor spermei. În majoritatea cazurilor aceste efecte au fost reversibile după întreruperea administrării.
Au fost raportate chisturi ovariene şi tulburări menstruale (inclusiv amenoree şi menoragie). La pacientele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În unele cazuri, chisturile ovariene şi tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimius.
Este necesară precauţie în cazul în care pacientul primeşte oricare din următoarele medicamente:
- orice alte medicamente imunosupresoare
- medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecţiilor, ca de exemplu claritromicina, eritromicina, telitromicina, troleandomicina, rifabutina, clotrimazolul, fluconazolul, itraconazolul. Nu se recomandă utilizarea Sirolimus împreună cu rifampicină, ketoconazol sau voriconazol.

- orice medicamente împotriva tensiunii arteriale ridicate sau medicamente destinate problemelor de inimă, incluzând nicardipina, verapamilul şi diltiazemul - medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul şi fenitoina
- medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
- bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson şi în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecţia cu HIV şi hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir şi telaprevir)
- Sunătoarea (Hypericum perforatum).

Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

V. Monitorizarea tratamentului

Concentraţiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menţine concentraţiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienţilor ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relaţii de proporţionalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentraţia-ţintă/concentraţia curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentraţiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreţinere de Sirolimus este ajustată, pacienţii trebuie să continue cu noua doză de întreţinere timp de cel puţin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentraţiei. Odată ce este obţinută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puţin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienţii cu funcţie hepatică afectată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreţinere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece aceşti pacienţi prezintă un timp de înjumătăţire prelungit, monitorizarea terapiei medicamentoase după o doză de încărcare sau o modificare de doză trebuie să fie efectuată pe o perioadă mai lungă de timp, până când sunt atinse concentraţii stabile.

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate (apărute la > 10% dintre pacienţi) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecţia de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipaţia, greaţa, cefaleea, scăderea în greutate, creşterea creatininemiei şi creşterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creştere a nivelurilor colesterolului şi trigliceridelor.

VI. Întreruperea tratamentului

- Funcţie pulmonară alterată
- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic şi/sau clinic)
- Efecte adverse severe
- Toxicităţi inacceptabile

În prezent nu sunt disponibile date din studii controlate pentru tratamentul LAM-S cu durată mai mare de un an, prin urmare beneficiul tratamentului trebuie reevaluat atunci când este utilizat ca tratament de lungă durată. Date dintr-un studiu prospectiv naţional desfăşurat în Marea Britanie arată o durata medie a tratamentului de 35,8 luni.

VII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea pneumologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul pneumolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 210, cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM

I. Definiţie

Boala Castelmann este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici şi reuneşte un grup heterogen de afecţiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alţii sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani.

Se manifestă prin apariţia unei formaţiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al ţesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului.

Formaţiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică)

II. Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu forma multifocală a bolii Castelman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, pleurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) şi renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpiraţiile nocturne, scăderea ponderală, inapetenţa sunt frecvent raportate de aceşti pacienţi.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigaţiei histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat şi pentru estimarea prognosticului la aceşti pacienţi.

III. Indicaţie terapeutică

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

IV. Tratament

Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eşecul tratamentului.

Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat şi sub supraveghere medicală corespunzătoare

V. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu boală Castelman multicentrică fără infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi fără infecţie cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni şi ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT	Criterii pentru readministrarea tratamentului
Număr absolut de neutrofile	$\geq$ 1,0 x 10^9/l	$\geq$ 1,0 x 10^9/l
Număr de trombocite	$\geq$ 75 x 10^9/l	$\geq$ 50 x 10^9/l
Hemoglobimă[a])	$\leq$ 170 g/l (10,6 mmol/l)	$\leq$ 170 g/L (10,6 mmol/l)

[a]) SYLVANT poate creşte valorile hemoglobinei la pacienţii cu BCM.

Categorii speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferenţe majore corelate cu vârsta în ceea ce priveşte farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranţă. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală şi/sau hepatică Nu au fost desfăşurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei cu potenţial fertil

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul şi până la 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidenţiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode de contracepţie.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depăşeşte în mod clar riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuţilor sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilităţii nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu siltuximab.

VI. Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

VII. Criterii de întrerupere

a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă **infecţie severă sau orice toxicitate severă non-hematologică**, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeaşi doză.

b. Dacă pacientul dezvoltă o **reacţie severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacţie alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine** în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.

c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni **administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori** din cauza toxicităţilor asociate tratamentului.

VIII. Atenţionări şi precauţii

Trasabilitate

În vederea îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială şi numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidenţă primară ale pacientului.

Infecţii grave active concomitente

Orice infecţii, inclusiv infecţiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecţii grave, inclusiv pneumonie şi septicemie.

SILTUXIMAB poate masca semnele şi simptomele unei inflamaţii acute inclusiv supresia febrei şi a reactanţilor de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenţie pacienţii care primesc tratament pentru a detecta infecţiile grave.

Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.

Parametri lipidici

La pacienţii trataţi cu SILTUXIMAB au fost observate creşteri ale valorilor trigliceridelor şi colesterolului (parametri lipidici). Pacienţii trebuie gestionaţi în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

Reacţii asociate perfuziei şi reacţii de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacţiile uşoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariţia reacţiei, pot fi luate în considerare reiniţierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă şi administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen şi corticosteroizi. În cazul pacienţilor care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenţii, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au reacţii severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu anafilaxie). Managementul reacţiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele şi simptomele reacţiei. Personalul medical adecvat şi medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot creşte riscul de malignitate. Pe baza experienţei limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

Perforaţii gastro-intestinale

Perforaţia gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deşi nu şi în studiile în BCM. A se utiliza cu prudenţă la pacienţii care pot prezenta un risc crescut de perforaţii GI. Pacienţii care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforaţiei GI trebuie evaluaţi imediat.

Insuficienţă hepatică

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creşteri tranzitorii sau intermitente, uşoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcţiei hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizaţi pacienţii cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, şi care sunt cunoscuţi cu insuficienţă hepatică, ca şi pacienţii cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

IX. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unităţile sanitare prin care se derulează programul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 211, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- pacienţii cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan şi prednison sau alte combinaţii conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de iniţiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament şi urmărire*2) se recomandă iniţierea tratamentului la toţi pacienţii cu mielom activ care îndeplinesc criteriile CRAB (hipercalcemie >11,0 mg/dl, creatinină > 2,0 mg/ml, anemie cu Hb < 10 g/dl sau leziuni osoase active) şi la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienţii
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt respectate toate condiţiile din Programul de Prevenire a Sarcinii
- Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

- Asocierea terapeutică cu melfalan şi prednison
- Doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală.
- Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile).

Vârsta (ani)	NAN (/µL)		Număr de trombocite (/µL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ŞI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ŞI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

- Precizări legate de administrare:
- Talidomida:
• doza de talidomidă se administrează o dată pe zi, înainte de culcare, datorită efectului sedativ asociat cu talidomida, se cunoaşte că administrarea înainte de culcare îmbunătăţeşte tolerabilitatea generală
- Tratament complementar:
• se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu talidomidă.

Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru:
• evenimente tromboembolice;
• neuropatie periferică;
• erupţii tranzitorii/reacţii cutanate;
• bradicardie,
• sincopă,
• somnolenţă,
• neutropenie şi trombocitopenie.
- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcţie de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Naţional de Oncologie).
- Hemograma completă, electroforeza serică şi urinară şi/sau determinarea FLC (lanţuri uşoare libere) serice, a creatininei şi calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni*[1]).
- în prezenţa durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase*[1]).

Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Definiţia răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)*[1]):

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi
	Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeza sau
	Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus
	Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesara o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

V. PRESCRIPTORI

- Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

• Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

• Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.
• Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.
• Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem
• Indicat în combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Femei gravide
• Femei aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazului în care sunt îndeplinite toate condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii
• Pacienţi incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

IV. TRATAMENT

Consideraţii generale, pentru toate indicaţiile descrise mai jos:
• Regimul de dozaj va fi modificat în funcţie de datele clinice şi de laborator
• Ajustările de doze, în timpul tratamentului şi la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru gestionarea trombocitopeniei de Gradul 3 sau 4, neutropeniei sau a altor forme de toxicitate de Gradul 3 sau 4, considerate a fi asociate tratamentului cu lenalidomidă.
• În cazul apariţiei neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creştere pentru tratarea pacienţilor.
• Dacă au trecut mai puţin de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul poate lua doza respectivă.
• Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unei doze, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă şi va lua doza următoare a doua zi, la ora obişnuită.

A. <u>Tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.</u>

<u>A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem</u>

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 50 x 10^9/l.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienţii pot continua tratamentul cu lenalidomidă şi dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranţei.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă[a])	Dexametazonă[a])
Doza iniţială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul

[a]) Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 25 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului[a])
Revine la valori ≥ 50 x 10^9/l	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

[a]) În cazul apariţiei toxicităţii de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puţin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 1 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

În cazul toxicităţii hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza iniţială) după ameliorarea funcţiei măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puţin 2 cicluri consecutive: NAN ≥ 1,5 x 10^9/l, cu un număr de trombocite ≥ 100 x 10^9/l la începutul unui nou ciclu).

A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienţi neeligibili pentru transplant

Tratament iniţial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă nu trebuie iniţiată dacă NAN este < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite este < 50 x 10^9/l.

Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile în asociere cu bortezomib şi dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecţie subcutanată (1,3 mg/m^2 suprafaţă corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 şi 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informaţii suplimentare cu privire la doză, schema de administrare şi ajustările dozei pentru medicamentele administrate concomitent cu lenalidomida, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Se recomandă până la opt cicluri de tratament de 21 zile (24 săptămâni de tratament iniţial).

Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii

Se va continua administrarea de lenalidomidă 25 mg pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 zile, în asociere cu dexametazonă.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă[a])
Doza iniţială	25 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg

[a]) Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Curs recomandat de acţiune
Scade la < 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 50 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Atunci când NAN	Curs recomandat de acţiune[a])
Scade prima dată la < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 1 x 10^9/l atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza iniţială
Revine la ≥ 0,5 x 10^9/l atunci când se observă alte toxicităţi hematologice dependente de doză, în afară de neutropenie	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub < 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la ≥ 0,5 x 10^9/l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan şi prednison, urmată de întreţinere cu lenalidomidă, la pacienţii care nu sunt eligibili pentru transplant

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 10^9/L.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale

ciclurilor repetitive de 28 zile.

Pacienţii care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranţei vor fi trataţi cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe care orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă	Melfalan	Prednison
Doza iniţială	10 mg[a])	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Nivel de dozaj -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Nivel de dozaj -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Nivel de dozaj -3	2,5 mg	Nu este cazul	0,25 mg/kg

[a]) Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) şi se va menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 25 x 10^9/l Revine la valori ≥ 25 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă şi melfalan, la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 30 x 10^9/l Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi.

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l[a]) Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior.

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă NAN < 1,0 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite < 75 x 10^9/l sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite < 30 x 10^9/l.

Doza recomandată

Doza iniţială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 şi 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament şi, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenţie doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecţiunea şi starea bolii pacientului.

• Etapele reducerii dozelor

Doza iniţială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

• Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori < 30 x 10^9/l Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub 30 x 10^9/l Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

• Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

Când NAN	Acţiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată la valori < 0,5 x 10^9/l Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când neutropenia este singura formă de toxicitate observată	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza iniţială, o dată pe zi
Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l, când se observă şi alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori < 0,5 x 10^9/l Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1, -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinaţia lenalidomidă şi dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin un tratament anterior şi în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate.

C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreţinere al pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem

Întreţinerea cu lenalidomidă la pacienţii care au fost supuşi transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreţinerea cu lenalidomidă trebuie iniţiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienţii fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie iniţiat dacă numărul absolut de

neutrofile (NAN) este < 1,0 x 10^9/l, şi/sau numărul de trombocite este < 75 x 10^9/l. Doza recomandată Doza iniţială recomandată de lenalidomidă este de 10 mg, o dată pe zi, pe cale orală, administrată continuu (în zilele 1 - 28 ale ciclurilor repetitive de 28 zile), până la progresia bolii sau apariţia intoleranţei. După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

• Etapele reducerii dozelor

	Doza iniţială (10 mg)	În cazul creşterii dozei (15 mg)[a])
Nivel de dozaj -1	5 mg	10 mg
Nivel de dozaj -2	5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile) 5 mg	5 mg
Nivel de dozaj -3	Nu este cazul	5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile)
	Nu administraţi doze sub 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile)	

[a]) După 3 cicluri de întreţinere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată

• Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	Acţiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 30 x 10^9/l Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară sub 30 x 10^9/l Revine la valori ≥ 30 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi

• Neutropenie

Când numărul de neutrofile	Acţiune terapeutică recomandată
Scade la valori < 0,5 x 10^9/l Revine la valori ≥ 0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioara sub < 0,5 x 10^9 Revine la valori ≥0,5 x 10^9/l	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi

[a]) La discreţia medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) şi menţine nivelul de dozaj al lenalidomidei.

D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate, înainte de iniţierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)

V. PRECAUŢII ŞI ATENŢIONĂRI:

Se recomandă profilaxia cu anticoagulante şi antiagregante la pacienţii care primesc terapie cu lenalidomida.

Pacienţi cu insuficienţă renală

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienţii cu grade mai pronunţate de insuficienţă renală pot avea o toleranţă redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudenţă şi se recomandă monitorizarea funcţiei renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul iniţierii terapiei şi pe parcursul tratamentului, în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală moderată sau severă sau cu insuficienţă renală în stadiu final.

Nu există experienţă cu studii de fază III privind insuficienţa renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

Funcţia renală (Clcr)	Ajustarea dozei
Insuficienţă renală moderată (30 ≤ Clcr < 50 ml/minut)	10 mg, o dată pe zi[1])
Insuficienţă renală severă (Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi[2]) 15 mg, la fiecare două zile
Insuficienţă renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă.

[1]) Doza poate fi mărită la 15 mg, o dată pe zi, după 2 cicluri de tratament, dacă pacientul nu răspunde la tratament, dar îl tolerează.

[2]) În ţările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Atenţionări privind sarcina

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanţă activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformaţii congenitale grave, cu risc vital. La maimuţe lenalidomida a indus malformaţii similare celor descrise pentru talidomidă Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariţia unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.

Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

Se consideră că o pacientă sau partenera unui pacient de sex masculin se află în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care îndeplineşte cel puţin unul dintre următoarele criterii:

• vârsta peste 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)

• insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog

• salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente

• genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Recomandări

Lenalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:

• pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt

• pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului

• pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree

• pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace

• pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

• pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

• pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată

• pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienţii de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantităţi extrem de mici în cursul tratamentului şi este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanţei la subiecţii sănătoşi. Ca măsură de precauţie, şi luând în considerare categoriile speciale de pacienţi cu timp de eliminare prelungit,

precum cei cu insuficienţă renală, toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

• să înţeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă

• să înţeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă şi care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea administrării dozelor şi/sau oprirea tratamentului.

• să înţeleagă faptul că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament lenalidomidă, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia lenalidomidă, pacientul trebuie să îşi informeze imediat medicul curant şi să îşi trimită partenera la un medic specializat sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

• pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere

• pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.

Contraceptie

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

• implantul

• dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)

• acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard

• sterilizarea tubară

• rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative

• anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, şi, în mai mică măsură, pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă în monoterapie, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate acestor paciente.

Dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat. Eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.

Implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.

Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt în general recomandate, datorită riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml, aşa cum este descris în continuare. Această cerinţă include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abstinenţă totală şi continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.

Înaintea iniţierii tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu lenalidomidă.

Monitorizarea pacientelor şi încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puţin 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

Precauţii suplimentare

Pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienţii nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux & multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VII. PRESCRIPTORI

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală, dacă în judeţ nu există hematologi).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

• MIELOMUL MULTIPLU (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib şi dexametazonă, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puţin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.
- În asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivat şi refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă şi bortezomib, şi care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAŢII

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- vârsta sub 18 ani

IV. TRATAMENT

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menţinută sau modificată, în funcţie de datele clinice şi de laborator.

Mod de administrare:

- se administrează oral, la aceeaşi oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate; capsulele trebuie înghiţite întregi, de preferinţă cu apă, cu sau fără alimente
- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare
- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

Doza recomandată:

• **Pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă**

Pomalidomida: doza iniţială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de 21 zile.

Bortezomib: doza iniţială recomandată de este de 1,3 mg/m^2, administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib şi dexametazonă, aşa cum este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru pomalidomida în asociere cu bortezomib şi dexametazonă

Ciclul 1 - 8	Ziua (din ciclul de 21 zile)																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m^2)	•			•				•			•										
Dexametazonă (20 mg)*)	•	•		•	•			•	•		•	•									
Începând cu Ciclul 9	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortezomib (1,3 mg/m^2)	•							•													
Dexametazonă (20 mg)*)	•	•						•	•												

*) Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienţi.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

• **Pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.**

Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, doza iniţială de dexametazonă este de: - Pentru ciclurile 1 până la 8: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 şi 12 ale fiecărui ciclu de 21 de zile - Pentru ciclurile 9 şi ulterior: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 8 şi 9 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.

• **Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă. Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, doza iniţială de dexametazonă este de: • 20 mg o dată pe zi în ziua 1, 8, 15 şi 22 a fiecărui ciclu de 28 zile**.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie ≥ 1 x 10^9/l şi numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 50 x 10^9/l.

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 2. Instrucţiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă

Toxicitate	Modificarea dozei
Neutropenie*)	
NAN**) < 0,5 x 10^9/l sau neutropenie febrilă (febră ≥ 38,5° C şi NAN < 1 x 10^9/l)	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală ală a HLG***).
NAN revine la ≥ 1 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 0,5 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Trombocitopenie	
Număr de trombocite < 25 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***).
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 10^9/l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10^9/l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Erupţie cutanată tranzitorie	
Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 2 - 3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariţia veziculelor (inclusiv angioedem, erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacţia medicamentoasă cu eozinofilie	se va înceta definitiv tratamentul

şi simptome sistemice (RMESS)).	
Altele	
Alte reacţii adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacţia adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

*) În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creştere.
**) NAN - Număr absolut de neutrofile,
***) HLG - Hemograma completă.

Instrucţiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză iniţială	4 mg
Nivel de doză - 1	3 mg
Nivel de doză - 2	2 mg
Nivel de doză - 3	1 mg

Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Dacă reacţiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În cazul în care apar reacţii adverse care nu pot fi gestionate de către medicul specialist cu formele farmaceutice disponibile în România (Pomalidomida 4 mg şi Pomalidomida 3 mg), se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacţiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 şi 5 de mai jos.

Tabelul 4. Instrucţiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1 - 2	se menţine doza şi se tratează cu blocanţi ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie ≥ gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent şi se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem ≥ gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar şi se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziţiei ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la dispariţia simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară ≥ gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie ≥ gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesităţi.
Pancreatită acută	se opreşte dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacţii adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3	se opreşte administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacţiilor adverse la ≤ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacţiilor toxice se prelungeşte peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Tabelul 5. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)	> 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)
Doză iniţială	20 mg	10 mg
Nivel de doză - 1	12 mg	6 mg
Nivel de doză - 2	8 mg	4 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.

• **Pomalidomidă în asociere cu dexametazona**

Pomalidomida: doza iniţială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.

Dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 şi 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucţiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucţiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacţiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	≤ 75 ani Zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	> 75 ani Zilele 1, 8, 15 şi 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile
Doză iniţială	40 mg	20 mg
Nivel de doză - 1	20 mg	12 mg
Nivel de doză - 2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII

A. Teratogenicitate

a. Pentru pacienţii de sex feminin:

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.
- Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.
- Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă (trebuie îndeplinit cel puţin unul dintre criterii):
• vârsta > 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)
• insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
• salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
• genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină
- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:
• pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
• pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
• pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
• pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
• pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
• pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
• pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puţin 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată
• pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.
- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:
• pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere
• pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.

b. Pentru pacienţii de sex masculin
- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.
- toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:
• pacientul înţelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.
• pacientul înţelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării şi timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei şi/sau oprirea tratamentului; sunt incluşi şi pacienţii de sex masculin vasectomizaţi, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conţine pomalidomidă chiar şi în absenţa spermatozoizilor.
• pacientul înţelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să îşi informeze imediat medicul curant, iar partenerei sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

c. Contracepţie
- Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar.
- Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.
- Metode contraceptive adecvate:
• implantul contraceptiv
• dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
• acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
• sterilizarea tubară
• rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
• anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)
- Atenţionări:
• pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă şi dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4 - 6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.
• eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.
• implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.
• introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

d. Teste de sarcină
- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml
- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi
- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.
• Înaintea iniţierii tratamentului
- testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni.
- testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu pomalidomidă.
• Monitorizarea pacientelor şi oprirea tratamentului
- testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puţin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată.
- testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

e. Precauţii suplimentare
- pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.
- pacienţii nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) şi timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
- prescripţia la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripţia pentru toţi ceilalţi pacienţi poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

B. Alăptarea.
- din cauza reacţiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptaţi, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul terapiei pentru femeie.

C. Evenimente hematologice (neutropenie/anemie/trombocitopenie):
- hemograma completă trebuie efectuată la momentul iniţial, săptămânal în primele 8 săptămâni şi apoi lunar.
- poate fi necesară modificarea dozei
- poate fi necesară administrarea substituţiei cu produse de sânge şi/sau factori de creştere.

D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă şi embolie pulmonară) şi evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic şi accident vascular cerebral):
- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenţi ai pacientului
- pacienţii cu factori de risc cunoscuţi pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizaţi strict
- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificaţi (ex: fumat, hipertensiune arterială şi hiperlipidemie)
- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepţia cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienţii cu factori de risc trombotic suplimentari.
- medicamentele eritropoietice, ca şi medicamentele care pot creşte riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauţie.

E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)
- evaluarea atentă a pacienţilor înaintea şi în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare şi începerea tratamentului conform indicaţiilor.

F. Reacţii alergice şi reacţii cutanate severe
- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem şi reacţii cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacţie la medicament cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)
- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS şi nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacţii.
- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.
- pacienţilor cu antecedente de erupţii cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

G. Reactivarea hepatitei B
- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de iniţierea tratamentului cu pomalidomidă.
- pentru pacienţii cu rezultat pozitiv la testul pentru infecţia cu VHB, se recomandă adresarea
- către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.
- trebuie procedat cu prudenţă la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienţii cu antecedente de infecţie cu VHB, inclusiv pacienţii care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

H. Insuficienţa renală
- la pacienţii aflaţi în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează şedinţe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

I. Disfuncţie cardiacă
- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar şi fibrilaţie atrială, în principal la pacienţi cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.
- precauţie adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

J. Boală pulmonară interstiţială (BPI)
- evaluare precaută a pacienţilor cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.
- tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome şi, în cazul confirmării BPI, trebuie iniţiat tratamentul adecvat.
- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor şi riscurilor.

K. Neuropatie periferică
- la pacienţii cu neuropatie periferică manifestă ≥ gradul 2 se impune precauţie când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internaţional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiţiei de mai jos plus Raport normal al FLC şi Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

VII. PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 214, cod (L04AX08): DCI DARVADSTROCEL

Darvadstrocel este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din ţesut adipos.

Indicaţiile tratamentului cu darvadstrocel

Darvadstrocel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienţii adulţi cu boala Crohn luminală non-activă/uşor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puţin un tratament convenţional sau biologic. O fistulă anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei

pectinate, prin prezenţa mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. (studiul de aprobare a relevat indicaţia de fistulă complexă cu maxim 2 orificii interne şi max 3 orificii externe).

Pacientul va fi înrolat în registrul european INSPIRE al pacienţilor diagnosticaţi cu fistule perianale complexe la pacienţii adulţi în cadrul bolii Crohn luminale non activă/uşor activă care au fost supuşi tratamentului cu darvadstrocel.

Criterii de includere:

• Vârsta > 18 ani
• Boala Crohn luminală non-activă/uşor activă
• Fistula Perianală Complexă - definită: ≥ 1 leziune internă şi ≥ 2 leziuni externe
• Tratament anterior cu:
- Antibiotice: Ciprofloxacin sau Metronidazol;
- Imunosupresoare: Azatioprina şi/sau 6-mercaptopurina;
- Terapie biologică.

Preprocedural

Trebuie obiectivat diagnosticul de boala Crohn luminală în stadiu non-activ sau uşor activ (pe baza CDEIS, CDAI) la momentul deciziei de evaluare pentru terapie cu darvadstrocel.

Este necesar un examen RMN pelvin, (+ eventual ecografie transrectală) şi examinare chirurgicală sub anestezie a fistulei cu 2 - 3 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă. În timpul intervenţiei este evaluată anatomia fistulei (numărul de fistule existente şi deschiderile acestora), topografia (extensia şi relaţia cu sfincterele şi ceilalţi muşchi pelvieni) şi complicaţiile potenţiale asociate (cum ar fi abcesele).

De asemenea va fi evaluată afectarea mucoasei intestinale - (dacă este o forma clinica uşoară sau inactivă).

Se recomandă chiuretarea viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu accent special în zona deschiderilor interne, folosind o chiuretă metalică. În cazul unui abces, sunt necesare incizarea şi drenarea, şi trebuie efectuate suturi de tip Seton, dacă este cazul, conform procedurilor chirurgicale de rutină. Înainte de a programa administrarea Darvadstrocel, chirurgul trebuie să se asigure că nu există niciun abces.

Doze şi mod de administrare

Întrucât procedura este înalt dependentă de expertiza echipei de administrare, sunt necesare următoarele condiţii cumulate:

- administrarea într-un centru care dispune de o echipă interdisciplinară definită (gastroenterolog, chirurg, radiolog, anestezist, farmacist), cu experienţă în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale
- pregătirea prealabilă a membrilor echipei interdisciplinare în cadrul programului educaţional implementat şi susţinut de deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, de informare şi instruire a personalului medical specializat cu privire la tratamentul cu darvadstrocel, în vederea pregătirii adecvate a pacientului şi a administrării corecte intra - operator

Darvadstrocel va fi administrat prin injectare în ţesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) şi va fi efectuată de un chirurg cu experienţă în patologia anoperianală.

O singură doză de Darvadstrocel constă din 120 milioane de celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conţine o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conţinutul integral al celor 4 flacoane va fi administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne şi până la trei leziuni externe. Aceasta înseamnă că o doză de 120 milioane de celule poate fi utilizată pentru tratarea a până la trei canale de fistulă care se deschid în zona perianală.

Imediat înainte de administrarea Darvadstrocel, canalele fistulei trebuie toaletate, după cum urmează:

a) Dacă există suturi Seton, acestea vor fi scoase.

b) Identificarea poziţiei deschiderilor interne - se recomandă injectarea unei soluţii de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanţe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluţii de iod sau soluţii de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanţe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta.

c) Se efectuează o toaletare viguroasă a tuturor canalelor fistulei, cu un accent special asupra zonelor deschiderilor interne, utilizând o chiuretă metalică.

d) Se suturează deschiderile interne, pentru a le închide.

După toaletarea canalelor fistulare, Darvadstrocel trebuie administrat conform următorilor paşi:

Tehnica de administrare:

Administrarea se efectuează în maximum 24 de ore de la primirea flacoanelor în spital, astfel încât administrarea să se încadreze în termenul de valabilitate de 72 de ore.

1. Pregătirea:

a) Data expirării produsului trebuie reconfirmată.

b) Se reface suspensia celulară prin scuturarea uşoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obţine suspensia omogenă, evitând formarea bulelor. Fiecare flacon va fi utilizat imediat după refacerea suspensiei, pentru a preveni resedimentarea celulelor.

c) Se scoate capacul flaconului, se răstoarnă uşor flaconul şi se aspiră întregul conţinut, utilizând o seringă cu un ac convenţional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G.

d) Se înlocuieşte acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puţin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare.

e) Se repetă paşii (b), (c) şi (d) pentru fiecare flacon la rând

2. Injectarea

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereţilor canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziţionarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o uşoară aspirare, pentru a evita administrarea intravasculară.

a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus şi se procedează, după cum urmează: - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conţinutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în ţesutul din jurul deschiderii interne unice. - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conţinutul primului flacon, sub formă de depozite mici în ţesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conţinutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în ţesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.

b) Injectarea de-a lungul pereţilor canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe şi din interiorul lumenului fistular: - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conţinutul fiecăruia dintre cele flacoane rămase, la nivel superficial în pereţii ţesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de suspensie celulară.

Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conţinutul celor două flacoane rămase, în mod egal între canalele asociate. Se va asigura faptul că celulele nu sunt injectate în lumenul canalelor fistulare, pentru a evita scurgerea celulelor.

Se masează uşor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde şi se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Se recomandă continuarea tratamentului de fond a bolii inflamatorii independent de administrarea darvadstrocel. .

Contraindicaţii:

• Mai mult de 2 leziuni interne şi mai mult de 3 leziuni externe;
• Fistula recto-vaginală;
• Stenoza anală sau rectală;
• Inflamaţii active la nivel anal sau rectal (definite prin prezenta ulceraţiilor superficiale sau profunde);
• Prezenţa colecţiilor (abceselor) > 2 cm, ce nu au fost drenate corespunzător la vizita de pregătire;
• Pacienţii care au avut în antecedente intervenţii chirurgicale altele în afara de drenaj sau seton;
• Pacienţii care au primit corticoterapie cu mai puţin de 4 săptămâni înainte de procedură
• Hipersensibilitatea la darvadstrocel sau la oricare dintre excipienţi
• Sarcină sau alăptare

Evaluarea răspunsului şi durata tratamentului cu darvadstrocel

Eficienţa tratamentului cu darvadstrocel va fi evaluată la săptămâna 24 şi va fi definită prin:

a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate şi absenţa colectării, confirmată prin RMN)

b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50 % din fistulele tratate, confirmată prin RMN)

Pacienţii care nu au obţinut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluaţi din punct de vedere al eficienţei la tratament în săptămâna 52.

În prezent, eficacitatea sau siguranţa administrării de doze repetate de darvadstrocel nu a fost stabilită, deci nu va fi recomandată.

Monitorizarea efectelor secundare

După administrarea darvadstrocel, pacienţii vor fi monitorizaţi pentru apariţia efectelor secundare (ex: abces anal, proctalgie, fistulă anală). Este necesar să se raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare.

Medici prescriptori: decizia de administrare aparţine echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

Medici care vor administra efectiv tratamentul: administrare exclusiv intraspitalicească efectuata de medici chirurgi cu expertiză în patologia anoperineală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A

1. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia cu celule păroase

I. CRITERII DE INCLUDERE

Leucemia cu celule păroase.

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

- Tratament iniţial.

• 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni.

• În cazul apariţiei intoleranţei, fie se reduce doza zilnică la 1,5 milioane U.I., fie se injectează 3 milioane U.I. de trei ori pe săptămână, fie se reduc atât doza cât şi frecvenţa administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

- Tratament de întreţinere.

• 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.

• În caz de intoleranţă, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

- Durata tratamentului.

• Tratamentul trebuie efectuat aproximativ şase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situaţie în care tratamentul se întrerupe.

• Unii pacienţi au fost trataţi până la 20 de luni, fără întrerupere.

• Durata optimă de tratament cu Interferon alfa 2a, în cazul leucemiei cu celule păroase, nu a fost încă determinată.

III. 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 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia.

La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

IV. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- hipersensibilitate în antecedente la interferon alfa-2a recombinant sau la oricare dintre componentele preparatului;

- afectare severă cardiacă sau boli cardiace în antecedente; nu au fost observate efecte cardiotoxice directe, dar există probabilitatea ca anumite simptome acute, (de exemplu febră, frisoane), asociate în mod frecvent administrării de Interferon alfa 2a, să exacerbeze afecţiuni cardiace preexistente;

- disfuncţie severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice:

- epilepsie şi/sau alte disfuncţii ale sistemului nervos central;

- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;

- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenţi imunosupresori, cu excepţia tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi;

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi, la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

Reacţii adverse;

- Majoritatea pacienţilor au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie.

- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol şi tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoţită de slăbiciune, stare de oboseală.

- Aproximativ două treimi din bolnavii canceroşi au acuzat anorexie, iar o jumătate, greaţă. Voma, tulburările de gust, senzaţia de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea şi durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipaţie, flatulenţă; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului şi hemoragii gastrointestinale minore.

- Ameţeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcţiei cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolenţă, confuzie mentală, nervozitate şi tulburări de somn.

- Alte complicaţii neobişnuite constau în: tendinţa la suicid, somnolenţa puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotenţa tranzitorie, retinopatia ischemică.

V. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

2. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Leucemia mieloida cronică

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:

Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia prezent.

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

Leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocaţie bcr/abl positiva.

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

Schema de tratament.

- La pacienţi cu vârsta de 18 ani sau mai mult, Interferon alfa 2a se injectează subcutanat 8 - 12 săptămâni, după următoarea schemă:

• zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi

• zilele 4 - 6: 6 milioane U.I./zi

• zilele 7 - 84: 9 milioane U.I./zi.

Durata tratamentului.

- Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienţilor ai căror parametri hematologici nu sau modificat.

- La pacienţii cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obţinerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăşi 18 luni.

- Toţi pacienţii cu răspuns hematologic complet trebuie trataţi în continuare cu 9 milioane U.I./zi (optimal) sau 9 milioane U.I., de trei ori pe săptămână (minimal), pentru a face cât mai repede posibil remisiunea citogenetică.

- Durata optimă de tratament a leucemiei mieloide cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deşi s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

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 2a.

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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:

- leucemie mieloidă cronică la bolnavi la care este planificat sau posibil în viitorul apropiat un transplant alogen de măduvă osoasă.

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, 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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

3. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- **Limfom cutanat cu celule T**
- **Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului**

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

a. Limfom cutanat cu celule T

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering şi ATLL acută)

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

a. Limfomul cutanat cu celule T

- Tratament iniţial.
• În cazul pacienţilor de 18 ani sau peste această vârstă, doza trebuie crescută gradat, până la 18 milioane U.I. pe zi, pentru o durată totală de tratament de 12 săptămâni, conform schemei următoare:
  o zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
  o zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
  o zilele 7 - 84: 18 milioane U.I./zi
- Tratament de întreţinere.
• Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăşi 18 milioane U.I.
- Durata tratamentului.
• Pacienţii trebuie trataţi cel puţin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei care au răspuns la aceasta, sau întreruperea ei la cei care ce nu au răspuns.
• Durata minimă a terapiei, în cazul pacienţilor cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări şansele obţinerii unui rezultat optim prelungit).
• Unii pacienţi au fost trataţi timp de 40 de luni fără întrerupere,
• Nu a fost încă determinată exact durata tratamentului cu Interferon alfa 2a în cazul limfomului cutanat cu celule T.

b. Limfomul/leucemia cu celule T (ATLL) al adultului (ATLL cronică/smoldering şi ATLL acută):

- Tratament de inducţie:
• Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1 gram p.o./zi - pentru cel puţin 2 luni
- Tratament de menţinere:
• Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o./zi - pentru cel puţin 1 an.

III. 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 2a.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia.

La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic

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, 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.

Co-morbidităţi:

- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

V. PRESCRIPTORI:

Medici Hematologi, Oncologi

4. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
Limfom non-Hodgkinian folicular

I. STADIALIZAREA AFECŢIUNII:
Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.
II. CRITERII DE INCLUDERE (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):
Limfomul non-Hodgkin folicular.
III. TRATAMENT (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):
- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convenţional (de exemplu asociaţia ciclofosfamidă, prednison, vincristină şi doxorubicină), în funcţie de schema chimioterapică, câte 6 milioane U.I./mp injectate subcutanat din ziua 22 până în ziua 26 a fiecărui ciclu de 28 de zile.

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 2a.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară

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, 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.
Co-morbidităţi:
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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

5. DEFINIŢIA AFECŢIUNII
Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esenţială (ET) şi mielofibroza primară (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 tromboza): tratament de linia 1 şi linia a-2 a- Trombocitemia esenţială - high risk (vârsta > 60 ani şi/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 şi linia a-2 a
- Mielofibroza primară - (IPSS-International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecţionate (în special în stadiul hiperproliferativ).
- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.
- Intoleranţa/rezistenţa 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 X 3/săptămâna cu posibilitatea creşterii la 15 MU X 3/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 2a.
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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, tentativă 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 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a.
Co-morbidităţi:
- O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a 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 2a 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

6. STADIALIZAREA AFECŢIUNII
Carcinom renal avansat

I. Definiţia afecţiunii
Carcinom renal avansat
Tratamentul cu interferon A în asociere cu vinblastina induce o rată a răspunsului de aproximativ 17 - 26% determinând o întârziere a progresiei bolii şi o prelungire a supravieţuirii la aceşti pacienţi.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Carcinom renal avansat

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)
Schema recomandată de creştere gradată a dozei este:
- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi. (dacă toleranţa este bună)

Pacienţii care obţin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

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 2A. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A-A 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, tentativă 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 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A.

Co-morbidităţi
- o atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A 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 2A-A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) - NAVI.

VI. Prescriptori
Medici specialişti oncologie medicală

7. STADIALIZAREA AFECŢIUNII
Melanom malign rezecat chirurgical

I. Definiţia afecţiunii
Melanom malign rezecat chirurgical
Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecţia chirurgicală a melanomului malign prelungeşte perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
Melanom malign rezecat chirurgical

III. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament
Interferon A se administrează subcutanat în doza de 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână, timp de 18 luni, începând la cel mult 6 săptămâni după intervenţia chirurgicală. În cazul în care apare intoleranţa la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe 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 2A. O atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A 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, tentativă 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 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A.

Co-morbidităţi
- o atenţie deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A 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 2A produce rareori hiperglicemie şi se va controla periodic glicemia. La

pacienţii cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiţii) -NA

VI. Prescriptori

Medici specialişti oncologie medicală.

8. Definiţia afecţiunii

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

I. Stadializarea afecţiunii

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu sarcom Kaposi asociat cu SIDA, cu CD4 > 250/mm^3.

II. Criterii de includere (vârsta, sex, parametrii clinico-paraclinici, etc.)

Sarcom Kaposi asociat cu SIDA

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

Tratament iniţial. La pacienţi de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puţin 18 milioane U.I. zilnic sau, dacă este posibil, 36 milioane U.I. zilnic, timp de 10 - 12 săptămâni, conform schemei următoare:
- zilele 1 - 3: 3 milioane U.I./zi
- zilele 4 - 6: 9 milioane U.I./zi
- zilele 7 - 9: 18 milioane U.I./zi şi, dacă este tolerată, trebuie crescută la:
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreţinere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreţinere tolerată de pacient, fără a se depăşi 36 milioane U.I.

Pacienţii cu sarcom Kaposi şi SIDA trataţi cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei trataţi cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluţia leziunilor.

Tratamentul trebuie efectuat minimum 10 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea la cei cu răspuns favorabil, sau întreruperea la cei care nu au răspuns la tratament. Răspunsul favorabil se evidenţiază obişnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienţi au fost trataţi timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puţin până când tumora nu mai poate fi decelabilă.

Durata optimă de tratament cu Interferonum alfa 2a a sarcomului Kaposi asociat SIDA nu a fost încă determinată.

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Un bun control al infecţiei virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluţia cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

V. Criterii de excludere din tratament:

Reacţii adverse
- Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii şi transpiraţie. Scăderea numărului de celule albe.

Co-morbidităţi
- Pacienţii co-infectaţi, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică şi deces. Pacienţii cu istoric de insuficienţă cardiacă congestivă, infarct miocardic şi/sau aritmii în antecedente sau prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienţilor care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înaintea şi în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convenţională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.
- Non-responder NA
- Non-compliant NA

VI. Reluare tratament (condiţii) - NA

VII. Prescriptori Medici din specialitatea hematologie, oncologie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINAŢII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM

I. Indicaţii:

Combinaţia naproxen + esomeprazol este indicată la adulţi în tratamentul simptomatic al pacienţilor cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă şi spondilită anchilozantă cu risc de apariţie a ulcerului gastric şi/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezenţa a cel puţin unui factor de risc gastro-intestinal.

II. Criterii de includere:

Factorii de risc pentru complicaţiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:
- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârsta > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mica), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecţia cu Helicobacter Pylori.

III. Criterii de excludere
- Combinaţia naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanţele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienţi sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronşic, urticarie sau reacţii alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficienţă hepatica severă (de exemplu Child-Pugh C)
- insuficienţă renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir şi nelfinavir

IV. Tratament

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

V. Monitorizare

Pacienţii trebuie strict monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

VI. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)

I. Indicaţii:

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul iniţiat cu bifosfonaţi sau care au intoleranţă sau contraindicaţie la bifosfonaţi.

II. Criterii de includere

A. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani şi care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. a.au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult

b. b.au scor T< = - 2 DS şi asociază alţi 3 factori de risc din tabelul de mai jos

Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 65 ani la femei
Menopauza precoce	Ultima menstruaţie înainte de 40 de ani*)
IMC (indice de masă corporală)	< 20 Kg/m^2
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici > = 7,5 mg/zi prednison sau echivalent
Consum de alcool	Minim 3 unităţi/zi (Echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml))*)
Istoric familial de fractură de şold	Fractura de şold la unul dintre părinţi*)
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent*)
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Oteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

*) Factori de risc care se vor proba pe baza declaraţiei pacientului.

B. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonaţi este contraindicat, sau există intoleranţă la tratamentul cu bisfosfonaţi;

C. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condiţiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonaţi. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonaţi şi unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la iniţierea acestuia

b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorbtiometry = absorbţiometrie duală cu raze X), > = 5% la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul şoldului total, repetată la > = 1 an

D. Pacienţi (femei în postmenopauză) aflaţi deja în tratament cu denosumab şi care, la momentul iniţierii tratamentului cu denosumab, respectau indicaţia compensată şi unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

E. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză trataţi anterior cu terapie anabolizantă

III. Iniţierea tratamentului (documente/investigaţii):

a. Dacă este cazul, DXA şold şi/sau DXA coloană. În condiţiile imposibilităţii măsurării DMO la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius)

b. Imagistică - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;

c. Tratament anterior pentru osteoporoză;

d. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D (determinarea nu este necesară în cazul în care pacientul se află în terapie cu alfacalcidol), alte investigaţii necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

IV. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecţii subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a braţului.

Pacienţii trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) şi vitamină D (800- 1000 UI/zi) în cazul suficienţei de vitamină D şi al unei funcţii renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, şi se administrează metaboliţi activi ai vitaminei D la cei cu funcţie renală afectată, la indicaţia medicului curant.

V. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi. (lista excipienţi: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

VI. Alte precauţii şi recomandări

a. Este important să se identifice pacienţii cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu şi vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiei de calciu înainte de fiecare doză, şi la pacienţii cu predispoziţie la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficienţă renală severă), în decurs de două săptămâni după doza iniţială.

Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.

b. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul iniţial al tratamentului cu denosumab în 18 - 24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va creşte.

c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanenţă osoasă mare, pentru a evita creşterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

VII. Monitorizare

a. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;

b. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

VIII. Medicii prescriptori

Iniţierea şi continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie, medicină fizică şi de reabilitare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

INTRODUCERE

Rahitismul este o afecţiune specifică perioadei de creştere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creştere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenţei osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic şi radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare şi în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum şi **formele genetice** de rahitism hipofosfatemic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutaţia genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creşterea nivelelor de FGF-23 (factorul 23 de creştere a fibroblaştilor sintetizat la nivelul osteoblastelor şi osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creşterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziţia 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbţiei fosforului seric şi accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convenţională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilaţi sau 1,25 dihidroxilaţi) ai vitaminei D administraţi în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecţii chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creşterii prin hemiepifiziodeză.

Burosumab este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 şi inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul creşte reabsorbţia tubulară renală a fosfatului şi creşte concentraţia serică de 1,25-(OH)2 vitamina D.

Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum): Burosumab este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani cu evidenţe

radiografice de boală osoasă, şi la adulţi.

A. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA PACIENŢII ÎNTRE 1 - 17 ANI

1.A) Scopul tratamentului la pacienţi cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creştere

Scopul tratamentului este de a îmbunătăţi creşterea, de a preveni diformităţile scheletale şi de a reduce durerea, de a îmbunătăţi mineralizarea dinţilor şi de a scădea complicaţiile asociate bolii (deformările şi durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).

1.B) Scopul tratamentului la pacienţii cu vârsta de maxim 17 ani al căror schelet şi-a încheiat etapa de creştere

Scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenţei fracturilor şi de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătăţii orale.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1.A) Tratamentul la pacienţi cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creştere

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1) Copiii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creştere (definită ca viteza de creştere de minim 2 cm/an şi/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin şi respectiv 16 ani la sexul masculin**), care îndeplinesc criteriile clinice, biologice şi radiologice de rahitism hipofosfatemic,** definite conform anexelor 1–3.

2) Istoricul familial de RHF X-linkat şi/sau confirmare genetică (identificarea mutaţiilor genei PHEX).

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicaţiei terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserţiuni:

(1) valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condiţiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenţei în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);

(2) transmiterea tată-fiu, hipercalciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatemic sau osteomalacie indusă tumoral;

(3) coexistenţa osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte şi late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatemic;

(4) coexistenţa petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatemic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză şi nu se încadrează în indicaţiile.

3) Răspunsul nesatisfăcător la terapia convenţională (analogi activi de vitamina D şi suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):

(1) Viteză de creştere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă şi sex sau viteză de creştere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convenţională menţinerea unei viteze de creştere similare cu cea pretratament după un an de terapie convenţională,

şi/sau

(2) Persistenţa modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistenţa unui RSS de minim 2 după un an de terapie convenţională (anexa 3),

şi/sau

(3) Necesitatea corecţiei chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic,

şi/sau

(4) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistent crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni).

Sau:

3') Intoleranţa/reacţiile adverse ale terapiei convenţionale:

(1) Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greaţă, vărsături),

şi/sau

(2) Apariţia nefro-calcinozei.

Sau:

3") Lipsa de aderenţă la terapia convenţională, în condiţiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu burosumab (* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) **criterii antropometrice (greutate, înălţime, talie şezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanţei intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială). Standardele antropometrice recomandate pentru înălţime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I şi colab).

b) ** radiografie pumn comparativ şi radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului(RSS), conform anexei 3.

c) *calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigaţii efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru iniţierea terapiei cu burosumab.

d) *calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani.

e) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecţionate.

f) dozare FGF23 - în cazuri selecţionate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutaţiei PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienţi de novo fără istoric familial de HXL.

1.B) Tratamentul la pacienţii cu vârsta de maxim 17 ani, al căror schelet şi-a încheiat etapa de creştere

1.B.1 Continuarea tratamentului la pacienţii cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată în copilărie/perioada de creştere şi al căror tratament a fost iniţiat conform protocolului prezent.

Sau

1.B.2. Pacienţi cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

(1) Statură mică, istoric de deformări ale membrelor şi/sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, şoldului sau genunchilor şi entezopatii).

(2) Criterii biologice:

(a) Hipofosfatemie,

(b) Calcemie normală/low normal,

(c) Rată de reabsorbţie tubulară a fosfatului sub 90%*),

(d) Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase,

(e) Valori normale/uşor crescute ale PTH,

(f) Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D,

(g) Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D,

(h) Valoare crescută/la limita superioară a FGF2.

(3) ± Istoricul familial de RHF X-linkat şi/sau confirmare genetică (identificarea mutaţiilor genei PHEX).

(4) Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convenţională (analogi activi de vitamina D şi suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistenţa simptomelor şi semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenţii chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidenţă biochimică de osteomalacie cu creşterea fosfatazei alcaline specific osoase sau intoleranţă la terapia convenţională,

Sau

(4') Intoleranţa/reacţiile adverse ale terapiei convenţionale,

Sau

(4") Lipsa de aderenţă la terapia convenţională în condiţiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) criterii antropometrice (greutate, înălţime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanţei intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)
c) ecografie renală
d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigaţii efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru iniţierea terapiei cu burosumab
e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore
f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecţionate
g) dozare FGF23 - în cazuri selecţionate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutaţiei PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienţi de novo fără istoric familial de HXL,
h) ortopantomogramă la adolescenţii cu abcese dentare recente.

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)

Consideraţii generale

Tratamentul trebuie iniţiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului şi analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de iniţierea tratamentului. La momentul iniţierii, concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza iniţială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După iniţierea tratamentului cu burosumab şi la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referinţă*) pentru vârsta respectivă, trebuie menţinută aceeaşi doză.

În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentraţiei serice a fosfatului în condiţii de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvenţă mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

_____

*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menţine fosfatemia la limita inferioară a normalului.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

Aceeaşi parametri cu cei de la iniţiere - la interval de 6 luni

Paraclinic şi explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	**la 14 zile** după iniţiere şi la fiecare modificare a dozei; **la 4 săptămâni** în lunile 2 - 3 de tratament; **la interval de 3 luni** după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/creatinină în spotul de urină	+		
Fosfatază alcalină	+		
PTH	+		
1,25 $(OH)_2$ D		+	
25OHD			+
Radiografie pumn comparativ şi radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi)			+ sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped)
Ecografie renală		în primul an de tratament	după primul an de terapie
Consult stomatologic		+	
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex
- Examen FO şi RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremităţii cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanţelor şcolare
- Examen ORL şi audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU VÂRSTA ÎNTRE 1 - 17 ANI DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

I. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (iniţiere şi monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic.

II. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:

A. La pacienţii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în creştere

În cursul primului an de terapie
- îmbunătăţirea vitezei de creştere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătăţire scor radiologic rahitism la 52 săptămâni

B. La pacienţii de maxim 17 ani al căror schelet şi-a încheiat etapa de creştere
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină

III. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creşterii
- Refuzul părinţilor, al susţinătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complianţă inadecvată sau
- Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei

PRESCRIPTORI:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la iniţierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menţionate, medici endocrinologi sau pediatrii cu atestat de endocrino-pediatrie din teritoriu pot continua prescripţia. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.

B. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA ADULŢI

SCOPUL TRATAMENTULUI

La adulţi, scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenţei fracturilor şi de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătăţii orale.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1. Continuarea tratamentului la adulţi cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată până la vârsta de 17 ani al căror tratament a fost iniţiat conform protocolului.

Sau

2. Adulţi cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

a. Statură mică, istoric de deformări ale membrelor şi /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, şoldului sau genunchilor şi entezopatii)

b. **Criterii biologice**
- Hipofosfatemie
- Calcemie normală/low normal
- Rată de reabsorbţie tubulară a fosfatului sub 90%*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase
- Valori normale/uşor crescute ale PTH
- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
- Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D
- Valoare crescută/la limita superioară a FGF23

c. **± Istoricul familial de RHF X-linkat şi/sau confirmare genetică (identificarea mutaţiilor genei PHEX)**

d. **Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convenţională** (analogi activi de vitamina D şi suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistenţa simptomelor şi semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenţii chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidenţă biochimică de osteomalacie cu creşterea fosfatazei alcaline specific osoase

sau

d') Intoleranţă la terapia convenţională

sau

d") Lipsa de aderenţă la terapia convenţională în condiţiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) criterii antropometrice (greutate, înălţime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanţei intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)

c) ecografie renală

d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigaţii efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru iniţierea terapiei cu burosumab

e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore

f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)2 vitamina D în cazuri selecţionate

g) dozare FGF23 - în cazuri selecţionate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutaţiei PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienţi de novo fără istoric familial de HXL,

h) ortopantomogramă la adulţii cu abcese dentare recente

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIŢIERE ŞI MONITORIZARE)

Consideraţii generale

Tratamentul trebuie iniţiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit **evaluator**.

Administrarea pe cale orală a fosfatului şi analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de iniţierea tratamentului. La momentul iniţierii, concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referinţă pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza iniţială recomandată la adulţi este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După iniţierea tratamentului cu burosumab, concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni şi ulterior după caz. Concentraţia serică a fosfatului în condiţii de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentraţia serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menţinută aceeaşi doză*)

*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menţine fosfatemia la limita inferioară a normalului.

Reducerea dozei

În cazul în care concentraţia serică a fosfatului depăşeşte limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentraţia serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentraţiei serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentraţia serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza iniţială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentraţia serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvenţă mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic
- Aceeaşi parametri cu cei de la iniţiere - la 6 - 12 luni

Paraclinic şi explorări complementare

	3 luni	6 luni	Anual
Fosfatemia	**la 14 zile** după iniţiere şi la fiecare modificare a dozei; **la 4 săptămâni** în lunile 2 - 3 de tratament; **la interval de 3 luni** după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)		
Calcemie	+		
Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/creatinină	+		
Fosfatază alcalină	+		

PTH	+		
1,25 $(OH)_2$ D		+	
25OHD			+
Ecografie renală			+
Consult stomatologic			La nevoie
Consult ortopedic			+ sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice

- Ecografie cardiacă dacă apare HTA
- Examen ORL şi audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULŢILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

1. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (iniţiere şi monitorizare) cu un medic ortoped de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea şi terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare şi/sau rahitismului hipofosfatemic.

2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:
• Normalizare valori fosfor
• Normalizare valori fosfataţă alcalină
• Ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariţia de noi pseudofracturi

3. Situaţii de oprire definitivă a tratamentului:
• Complianţă inadecvată sau
• Apariţia de reacţii adverse grave sau contraindicaţii ale tratamentului - pe parcursul terapiei

PRESCRIPTORI:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la iniţierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menţionate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripţia. Aceştia vor asigura supravegherea evoluţiei clinice a pacientului (inclusiv reacţii adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării şi a complianţei între evaluări.

Anexa 1

CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF

• Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D şi calciu.
• Statură mică
• Mers cu baza de susţinere largă
• Abcesele dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada micii copilării

Anexa 2

CRITERII BIOLOGICE DE RHF

• Calcemie normală/low normal
• Hipofosfatemie
• Rată de reabsorbţie tubulară a fosfatului sub 90%*)
• Valori crescute ale fosfatazei alcaline
• Valori normale/uşor crescute ale PTH
• Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
• Valori la limita inferioară/reduse ale 1,25 (OH)2 vitamina D

*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenţei în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

Rata de reabsorbţie a fosfatului = 1 - (Ur Ph x PlCr)/(UrCr x PlPh)) X 100

Anexa 3

CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulaţiei pumnului şi a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

Definiţie grad rahitism radius şi ulnă	
0	Platou de creştere normal, fără semne de rahitism
0,5	Hiperlucenţa marginii metafizei, fără neregularităţi sau deformări
1	Platou de creştere lăţit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă
1,5	Concavitate metafizară parţială sau neregularităţi parţiale ale marginilor metafizare
2	Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate
Se însumează punctaj ulnă şi punctaj radius (total maxim = 4 puncte)	
Definiţie grad rahitism femur şi tibie	
0	Platou de creştere normal, fără semne de rahitism
1	Hiperlucenţa parţială, marginea netă a metafizei vizibilă
2	Hiperlucenţa parţială, dispariţia marginii nete a metafizei
3	Hipertransparenţă completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală
Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puţin de ½ din suprafaţa platoului	
Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte)	

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN

I. INDICAŢII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienţilor ambulatorii cu vârsta de 2 ani şi peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutaţie de tip nonsens la nivelul genei distrofinei.

Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienţii cu DMD, fără mutaţie nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienţilor, părinţilor sau tutorilor legali (în funcţie de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere şi excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului

II. CRITERII DE INCLUDERE*)

• VÂRSTA: pacienţi cu vârsta ≥ 2 ani;

• DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezenţa unei mutaţii nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);

• ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 paşi fără sprijin);

• CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii/părinţii sau tutorii au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

_____

*) Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienţii peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerate mai jos).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• VÂRSTA: sub 2 ani;

• GREUTATEA: sub 12 kg;

• DIAGNOSTIC: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutaţie nonsens (aceştia nu trebuie să primească ataluren);

• Pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienţi cu distrofie musculară Duchenne care şi-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 paşi fără sprijin);

• CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienţi/părinţi, tutori a consimţământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

• Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puţin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);

• Capacitate vitală forţată < 30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrelor superioare Brooke. Urmărirea pacienţilor se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienţii trebuie să vină în continuare la cel puţin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;

• Renunţare a pacientului;

• Întrerupere din cauza reacţiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineaţa, a doua la prânz şi a treia seară. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineaţă şi cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz şi cea de seară şi de 12 ore între doza de seară şi prima doză din ziua următoare.

Pacienţii pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt trataţi conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineaţa, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz şi de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obţinerea unei **doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1.000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informaţiile privind concentraţia (concentraţiile) de substanţă din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obţinerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineaţa			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obţine o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conţinut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puţin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferinţa pacientului. Pacienţii trebuie să ia doza în întregime.

VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:

• Rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei;

• Creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;

• Colesterolul total, LDL, HDL şi trigliceridele;

• Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:

- **Luna a 3-a şi a 9-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;**

- **Luna a 6-a şi a 12-a ale fiecărui an de la iniţierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.**

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fişei clinice de monitorizare (Fişa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;

- la interval de 6 luni:

o creatinina serică, uree serică şi monitorizarea cistatinei C;

o tensiunea arterială sistolică şi distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;

o Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare): cu determinarea capacităţii vitale forţate (FVC)

- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie, cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii şi adulţi.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor în parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fişa clinică iniţială (anexa 1)**.

2. Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie cu experienţă în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni, cu reevaluare în vederea continuării).

3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienţii cu vârsta mai mare de 18 ani).

4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant/din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de Expertiză transmite medicului curant/din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENŢIUNE - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul şi va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulaţiei timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacţie alergică la medicaţie - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicaţiei - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză şi va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunţa imediat Centrul de Expertiză.

Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

• Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
• Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică;
• Spitalul Universitar de Urgenţă Bucureşti - Clinica Neurologie (pentru pacienţii ajunşi la vârsta adultă).

Dosarul de iniţiere a tratamentului va conţine următoarele documente:

• datele de identificare (copii după certificat de naştere, carte de identitate);
• referat de justificare, parafat şi semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toţi bolnavii să fie luaţi în evidenţă la nivelul CJAS;
• Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
• Consimţământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (Anexa 4 a prezentului protocol);
• bilet de externare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutaţie nonsens;
• buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutaţie genetică nonsens, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;
• evaluarea capacităţii de deplasare a pacientului (conform fişei de evaluare iniţială din Programul Naţional DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
• greutatea pacientului;
• colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
• creatinina serică, uree serică şi cistatina C;
• tensiunea arterială sistolică şi diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

Anexa Nr. 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....

Fişa clinică de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

Nume	
Prenume	
Data naşterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic	☐ **Distrofie musculară Duchenne (DMD)** ☐ **Distrofie musculară Becker (DMB)** ☐ **Distrofie musculară formă intermediară (DMI)** ☐ **Necunoscut/altele (detaliere)*)**
Adresa	
Telefon, e-mail	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Fraţi (nume, prenume, vârstă)	
Surori (nume, prenume, vârstă)	
Arbore genealogic	
Antecedente heredocolaterale de boală musculară	☐ **Pozitive (detaliere)** ☐ **Negative**
Antecedente personale fiziologice	
DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament)	☐ **Mers independent achiziţionat la vârsta de (luni): .....** ☐ **Dezvoltare cognitivă în prezent:** ☐ **N;** ☐ **Anormală** ☐ **Limbaj receptiv în prezent:** ☐ **N;** ☐ **Anormal** ☐ **Limbaj expresiv în prezent:** ☐ **N;** ☐ **Anormal** ☐ **Comportament în prezent:** ☐ **N;** ☐ **Anormal**
Vârsta la diagnostic	
Instituţia unde a fost diagnosticat	

*) Copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment.

ISTORIC ŞI INFORMAŢII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

Caracteristici clinice	DA	NU
Deficit muscular		
Hipertrofie musculară		
Mers pe vârfuri		
Mialgii/crampe		
Mioglobinurie		
Disfuncţii cognitive		
Întârziere în DPM		
CK crescute, asimptomatic		

Complicaţii la anestezie		
Diagnostic prenatal		

- status-ul tratamentului cortizonic:
☐ da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
☐ niciodată
☐ necunoscut
- afectare cardiacă
☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
☐ cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
☐ nu
☐ necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu
- ventilaţie invazivă
☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu
- primeşte medicaţie cardiacă
☐ da (detaliere la sfârşitul documentului)
☐ nu
☐ necunoscut
- chirurgia scoliozei
☐ da (la vârsta de .....)
☐ nu
☐ necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
☐ da (detaliere)
☐ nu
☐ necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
☐ poate merge independent în prezent
☐ nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
☐ nu
☐ o parte din timp (de la vârsta de .....)
☐ tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
☐ da, în prezent (numele medicamentului .....)
☐ nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
☐ niciodată
☐ necunoscut

DATE CLINICE ŞI EXAMEN CLINIC GENERAL

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălţime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc corticoterapie	

I. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

Umeri şi membre superioare (Scala Brooke)	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale		
Şolduri şi membre inferioare (Scala Vignos)		
1. Merge şi urcă scările fără ajutor		
2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor		
3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

II. EVALUARE FUNCŢIONALĂ

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor..../....) (Anexa 3)	
Scala pentru Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL***) (Anexa 3)	

**) Această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului.
***) Se va efectua numai la pacienţii nonambulatori.

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învăţare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) Se va menţiona tipul testului efectuat.

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)

ANALIZE UZUALE

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total	
GPT		LDL colesterol	
Uree serică		HDL colesterol	
Creatinină serică		Trigliceride	

TESTE GENETICE
- ca prim test diagnostic: ☐ DA; ☐ NU
- ca al doilea test diagnostic: ☐ DA; ☐ NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutaţia nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ
- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): ☐ DA; ☐ NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): ☐ DA; ☐ NU
- muşchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt muşchi)
- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat
- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)
- imunohistochimie
- testare prin metoda Imunnoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ
- EKG:

☐ normal
☐ anormal (detaliere): .....
☐ Data efectuării:
- ecografie cardiacă:

☐ normală
☐ anormală
☐ fracţia de ejecţie a VS (valoare):
☐ Data efectuării:

EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE
- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcţie de intelect şi cooperare):

☐ capacitate vitală
☐ volum expirator forţat: .....%
☐ Data efectuării:

EVALUARE RUDE
- **FRATE/FRAŢI (dacă este cazul):**

☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

- **SORĂ/SURORI (dacă este cazul)**

☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

- **MAMA**

☐ Clinică
☐ CK
☐ Genetică

TRATAMENT CORTICOTERAPIC
- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

ALTE TRATAMENTE
- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primeşte tratament:
  .....

☐ .....

A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Naţional:

☐ DA ☐ NU

A fost completat consimţământul de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:

☐ DA ☐ NU

SE RECOMANDĂ:
ATALUREN - doza:
Medic centru de expertiză:
Semnătură, parafă:
Data completării Fişei de iniţiere:

Anexa Nr. 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....
Departamentul/Secţia/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie
.....

Fişa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren

Tip evaluare
Medic curant [ ] 3 luni, [ ] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ....) ....
Centrul de expertiză [ ] 6 luni [ ] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2 ...) ...

Nume	
Prenume	
Data naşterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic clinic	☐ **Distrofie musculară Duchenne (DMD)** ☐ **Distrofie musculară Becker (DMB)** ☐ **Distrofie musculară formă intermediară (DMI)** ☐ **Necunoscut/altele (detaliere)*)**
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	

Nume, prenume tata	
Vârsta la diagnostic	
Data iniţierii tratamentului cu Ataluren	

*) Copil cu hipercreatinkinazemie, confirmat genetic cu mutaţie nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluţiei clinice în acest moment.

EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălţime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică şi diastolică în stare de repaus pentru pacienţii care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie	

INFORMAŢII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:
☐ da, primeşte tratament în prezent (detaliere la sfârşitul documentului)
☐ nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
☐ niciodată
☐ necunoscut
- afectare cardiacă
☐ da, fără alte detalii (de la vârsta de .....)
☐ aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de .....)
☐ cardiomiopatie (de la vârsta de .....)
☐ nu
☐ necunoscut
- ventilaţie non-invazivă
☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu
- ventilaţie invazivă
☐ da, tot timpul
☐ da, parte din timp
☐ nu
- primeşte medicaţie cardiacă
☐ da (detaliere la sfârşitul documentului)
☐ nu
☐ necunoscut
- chirurgia scoliozei
☐ da (la vârsta de .....)
☐ nu
☐ necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ş.a.m.d.)
☐ da (detaliere)
☐ nu
☐ necunoscut
- funcţia motorie cea mai bună în prezent
☐ poate merge independent în prezent
☐ nu poate merge fără suport/ajutor
- foloseşte fotoliu rulant în prezent
☐ nu
☐ o parte din timp (de la vârsta de .....)
☐ tot timpul (de la vârsta de .....)
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
☐ da, în prezent (numele medicamentului .....)
☐ nu, dar a fost inclus şi a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
☐ niciodată
☐ necunoscut

EVALUARE FUNCŢIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Umeri şi membre superioare	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu braţele pe lângă corp, pacientul poate face abducţia braţelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica braţele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind muşchii accesori		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ţine un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă		
6. Nu poate duce mâinile la gură şi nici nu le poate folosi în scopuri funcţionale		
Şolduri şi membre inferioare		
1. Merge şi urcă scările fără ajutor		
2. Merge şi urcă scările cu ajutorul braţelor		
3. Merge şi urcă scările încet cu ajutorul braţelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor şi se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun şi nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCŢIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcţiei motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor .../....)	

**) Această scală va fi adaptată în funcţie de vârsta pacientului.

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***) (copii > 5 ani), QD (2 - 4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2 - 4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învăţare	

Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***) Se va menţiona tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani.

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 şi 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total****)	
GPT		LDL cholesterol****)	
Uree serică		HDL cholesterol****)	
Creatinină serică		Trigliceride****)	

****) Se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu ataluren.

EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:
- ☐ normal
- ☐ anormal (detaliere): .....
- ☐ Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
- ☐ normală
- ☐ anormală
- ☐ fracţia de ejecţie a VS (valoare):
- ☐ Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o dată pe an
- evaluare cardiacă la apariţia semnelor cardiace (acestea pot fi discrete şi nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienţii care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creşterii în greutate şi al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenţie chirurgicală majoră şi intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCŢIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la iniţierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcţie de intelect şi cooperare):
- ☐ capacitate vitală
- ☐ volum expirator forţat: .....%
- ☐ Data efectuării:

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primeşte tratament: .....
- Reacţii adverse: .....

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primeşte tratament: .....
- ☐ .....

SE RECOMANDĂ:

[ ] **Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:**

[ ] **Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

Medic centru de expertiză/secţie/ambulatoriul de specialitate:

Semnătură, parafă:

Data completării Fişei de monitorizare:

Anexa Nr. 3

Evaluarea Ambulatorie North Star	
Nume: Data naşterii:	Data: Examinator:

Activitate	2	1	0	Scor
1. Stă	Stă vertical, liniştit şi simetric, fără compensare (cu călcâiele plate şi picioarele în poziţie neutră) pentru minim 3 secunde	Stând liniştit, dar cu un anumit grad de compensare (... pe vârfuri sau cu picioarele abduse sau cu fundul blocat în afară/şoldul flectat etc.) pentru minim 3 secunde	Nu poate sta liniştit sau independent, are nevoie de suport (chiar minim)	
2. Merge	Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat	Mers persistent sau obişnuit pe vârfuri, incapabil să ruleze consistent	Pierderea mersului independent - poate folosi orteze de genunchi-gleznă-picior sau merge pe distanţe scurte cu asistenţă	
3. Se ridică de pe scaun	Capabil să se ridice în picioare, păstrând braţele pliate. Poziţia de plecare este cu şoldul şi genunchii la 90°, picioarele pe podea/sprijinite pe o cutie step	Cu ajutor din partea coapselor/împins în scaun/întoarcere pe burtă sau poziţii de start modificate prin lărgirea bazei	Incapabil	
4. Stă pe un picior - drept	Capabil să stea vertical în mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Sta dar fie pentru o clipă sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adducţia coapselor sau alt truc	Incapabil	
5. Stă pe un picior - stâng	Capabil să stea vertical în mod relaxat (nu fixat) pentru 3 secunde	Stă dar fie pentru o clipă sau cu trunchiul flectat lateral sau are nevoie de fixare de exp. prin adducţia coapselor sau alt truc	Incapabil	
6. Urcă pe cutia step - cu dreptul	Pas în faţă - nu are nevoie de suport	Urcă lateral/roteşte trunchiul/circumduce şoldul sau are nevoie de susţinere	Incapabil	
7. Coboară de pe cutia step - cu dreptul	Cu faţa înainte, coboară controlând piciorul de sprijin. Nu are nevoie de susţinere	Prin lateral, evită coborârea sau are nevoie de susţinere	Incapabil	
8. Urcă pe	Pas în faţă - nu are nevoie de	Urcă lateral/roteşte	Incapabil	

cutia step - cu stângul	suport	trunchiul/circumduce şoldul sau are nevoie de susţinere		
9. Coboară de pe cutia step - cu stângul	Cu faţa înainte, coboară controlând piciorul de sprijin. Nu are nevoie de susţinere	Prin lateral, evită coborârea sau are nevoie de susţinere	Incapabil	
10. Ridică capul	În decubit dorsal, capul trebuie să fie ridicat pe linie mediană. Bărbia se mişcă către piept	Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului (protracţie)	Incapabil	
11. Se ridică în şezând	Începe în decubit dorsal - poate folosi o mână/braţ pentru a se împinge	Foloseşte două braţe/se trage de picioare sau se întoarce către podea	Incapabil	
12. Se ridică de pe podea	Nu se evidenţiază manevra Gower	Manifestă cel puţin una din componentele manevrei Gower descrise - în special se întoarce către podea şi/sau foloseşte mâna (mâinile) pe picioare	a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelor, de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil	
13. Stă pe călcâie	Stă clar doar pe călcâie cu ambele picioare în acelaşi timp (se acceptă să se mişte câţiva paşi pentru păstrarea echilibrului)	Flectează şoldul şi ridică doar antepiciorul	Incapabil	
14. Sare	Cu ambele picioare în acelaşi timp, părăseşte solul simultan	Picioarele unul după altul (evită) sau nu realizează complet desprinderea cu ambele picioare în acelaşi timp	Incapabil	
15. Sare pe piciorul drept	Desprinde antepiciorul şi călcâiul de pe sol	Capabil să îndoaie genunchiul şi să ridice călcâiul, fără desprindere de la podea	Incapabil	
16. Sare pe piciorul stâng	Desprinde antepiciorul şi călcâiul de pe sol	Capabil să îndoaie genunchiul şi să ridice călcâiul, fără desprindere de la podea	Incapabil	
17. Aleargă (10 m)	Ambele picioare părăsesc solul (fără faza se dublu sprijin în timpul alergării)	"Alergare Duchenne"/mers rapid	Merge	
TOTAL =	**/34**			

Timpul RFF (de ridicare de la podea): ____, ___
Timpul de alergare/mers pe 10 m: ____, ___
Note:

Scala pentru Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

Nume:	Data testării: __/__/_____

Performanţa Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) - Fişa de lucru

Braţul preferat (folosit la toate testările): ☐ **Drept** ☐ **Stâng**

Extensia cotului ROM: Drept: Stâng: exp.: complet = 0° contractură 10° = -10°

Supinaţie ROM: Drept: ☐ Complet ☐ ¾ ☐ ½ ☐ ¼ **Stâng:** ☐ Complet ☐ ¾ ☐ ½ ☐ ¼

Itemul de intrare A - începeţi cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare. Încercuiţi scorul pentru fiecare item.
NU INCLUDEŢI ÎN SCORUL TOTAL

Item	Descriere	0	1	2	3	4	5	6
A	**Item de intrare**	Nicio funcţie utilă a mâinii	Poate folosi mâna pentru a ţine pixul sau pentru a ridica o monedă sau pentru a conduce un scaun rulant electric.	Poate ridica 1 sau 2 mâini la gură dar nu poate ridica un pahar ce conţine o greutate de 200 g la gură.	Poate ridica paharul de plastic ce conţine o greutate de 200 g la gură folosind 1 sau 2 mâini.	Poate ridica simultan ambele braţe (la înălţimea umărului cu sau fără compensare) adică cotul îndoit sau în extensie.	Poate ridica simultan ambele braţe deasupra capului doar prin îndoirea coatelor (scurtând circumferinţa mişcării/ folosind muşchii accesori)	Poate abduce simultan ambele braţe, într-un cerc complet, cu coatele extinse, până se ating deasupra capului.

Pentru itemul A: Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, începeţi cu itemul 1 - pe această pagină
Un scor de 1, 2, începeţi cu itemul 7 de pe pagina 2

Nivel înalt: regiunea umărului

Item	Descriere	0	1	2	Scor
1 Scorul de la Itemul de intrare de mai sus	**Abducţia umerilor, ambele braţe deasupra capului** "Ridică-ţi braţele prin lateral deasupra capului - încearcă să menţii coatele întinse"	Incapabil	Poate ridica simultan ambele braţe **deasupra capului** doar prin flexia coatelor (**cu** compensare)	Poate abduce simultan ambele braţe, într-un cerc complet, cu coatele extinse, până se ating deasupra capului.	
2	**Ridică ambele braţe la înălţimea umărului (coatele la înălţimea umărului)** "Ridică-ţi braţele la nivelul umerilor"	Incapabil	Poate ridica ambele braţe la înălţimea umărului, fie una câte una, fie cu coatele îndoite (**cu compensare**)	Poate ridica ambele coate la înălţimea umărului fără compensare	
3	**Flexia umărului la înălţimea umărului (fără greutăţi)** "Întinde mâna şi atinge mâna mea"	Incapabil	Capabil, **cu** compensare	Capabil, **fără** compensare	
4	**Flexia umărului la înălţimea umărului cu o greutate de 500 g** "Întinde-ţi mâna şi atinge mâna mea"	Incapabil	Capabil sa ridice greutatea de 500 g **cu compensare**	Capabil să ridice greutatea de 500 g **fără compensare**	

Anexa Nr. 4

FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAŢIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD) privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu **CNP** .....diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD)** am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conţine substanţa activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentraţii, fiecare conţinând 125 mg, 250 mg şi 1000 mg de substanţă activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale şi propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcţia musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienţilor cu vârste de 2 ani şi peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariţia unei anomalii a unei proteine din muşchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcţionarea adecvată a muşchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcţionale şi ajută la funcţionarea corespunzătoare a muşchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutaţie nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacţii adverse după ce ia Translarna:

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greaţă, vărsături. Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, ameţeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipaţie, diaree, flatulenţă, regurgitaţie, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupţii cutanate, dureri de braţe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvenţă anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacţii adverse cu frecvenţă necunoscută (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile): creşteri ale concentraţiilor de lipide din sânge, creşteri ale rezultatelor testelor funcţiei renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienţi.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomicină prin injecţie intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acţiune al altor medicamente. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomicină administrate prin injecţie. Acestea pot afecta funcţia renală a copilului.

Spuneţi medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteţi în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice şi/sau al infecţiei cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecţii severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esenţială la adulţi
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2
- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienţei cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna şi medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale. Medicul va analiza concentraţiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul şi trigliceridele) şi funcţia renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Translarna, am obligaţia de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni şi apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză Duchenne, şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutaţie non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceştia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - aşa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate şi în REGULAMENTUL de organizare şi funcţionare a Comisiei de Experţi a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului naţional de boli rare.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacităţii de deplasare - menţinută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condiţiile de includere în Sub-Programul Naţional de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea iniţierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi asistenta medicală privind modul de administrare.

Data:	Pacient
Semnătura:	
Părinte/Tutore legal:	
	Semnătura:
Medic curant:	Medic coordonator Centru de Expertiză:
Semnătura:	Semnătura

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 220, cod (M09AX07): DCI NUSINERSENUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

II. INDICAŢII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în tratarea pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale al tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii

A. Pacienţi cu AMS Tip I

a. Obiectivele tratamentului

Îmbunătăţirea funcţiei motorii şi/sau menţinerea funcţiei motorii precum şi ameliorarea funcţiei respiratorii care implică o îmbunătăţire funcţională relevantă (evitarea necesităţii ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente) şi creşterea duratei de supravieţuire şi calităţii vieţii copilului.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existenţa a cel puţin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienţi cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situaţia în care pacientul a avut tratament cu nusinersen şi acesta a fost întrerupt iar, după 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutăţire semnificativă a funcţiei motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a rămas eligibil (nu are criterii de excludere şi nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) tratamentul poate fi reintrodus.

B. Pacienţi cu AMS Tip II şi Tip III

a. Obiectivele tratamentului

Ameliorarea relevantă a funcţiei motorii şi respiratorii care implică îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleţie homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existenţa a cel puţin 2 copii a genei SMN2;
- pacienţi simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor ≤ 54 puncte la măsurarea funcţiei motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienţi care au primit tratament cu nusinersen, însă s-a decis întreruperea acestuia, iar la 8 luni de la oprirea tratamentului se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE, dar pacientul a rămas eligibil (nu are criterii de excludere şi nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) acesta poate fi reintrodus.

Notă: Se consideră că pacienţii cu un scor HFMSE al funcţiei motorii peste 54 puncte nu necesită tratament şi vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situaţia în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

C. Pacienţi cu AMS presimptomatici:

a. Obiectivele tratamentului

Realizarea achiziţiilor motorii (susţinerea capului, achiziţia poziţiei şezânde fără sprijin şi a mersului independent), evitarea necesităţii suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu nusinersen pacienţii care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutaţie (deleţie) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,
- fără simptome clinice,
- existenţa a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienţii cu 4 copii SMN2 vor fi evaluaţi la fiecare 3 - 6 luni şi trataţi la apariţia primelor semne clinice

V. CRITERII DE EXCLUDERE

A. Pacienţi cu AMS Tip I

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în oricare din următoarele situaţii:

- pacienţi fără confirmare genetică a bolii AMS,
- pacienţi cu mai puţin de 2 copii SMN2,
- pacienţi cu AMS tip 0,
- pacienţi care necesită ventilaţie asistată invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,
- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui şunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

B. Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situaţii:

- pacienţi care necesită ventilaţie asistate invazivă permanentă (> 16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situaţii clinice care pot împiedica puncţia lombară (spre exemplu, pacienţi la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spaţiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicaţii importante,
- istoric de afecţiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncţiei lombare sau cu circulaţia lichidului cefalo-rahidian. Existenţa unui şunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.
- boala în stadii foarte avansate cu scor ≥ 47 pe scala funcţională Egen care nu au beneficiu clinic şi nu ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului (pacienţi cu activitate funcţională minimă care necesită asistenţă pentru toate activităţile vieţii cotidiene, cu traheostomie etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obţinerii unui beneficiu clinic relevant şi nu se consideră că ar putea fi stabilizaţi cu ajutorul tratamentului.

VI. TRATAMENT

a. Doze şi algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie iniţiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluţie injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 şi 63. Ulterior trebuie să se

administreze o doză de întreţinere la fiecare 120 de zile.

În situaţiile de forţă majoră (catastrofe naturale, război, epidemii etc.) sau alte situaţii excepţionale, ţinând cont de bunele practici medicale şi siguranţa pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări şi 14 zile (până la maxim 30 de zile) după a 4-a administrare (date care se regăsesc în FORMULARUL PENTRU VERIFICAREA RESPECTĂRII CRITERIILOR DE ELIGIBILITATE AFERENTE PROTOCOLULUI TERAPEUTIC DCI NUSINERSENUM),
- administrările se pot face mai devreme cu maximum 4 zile (perioadă între administrări minim 10 zile) pentru perioada de iniţiere (între dozele 1 - 3), maximum 7 zile (între dozele 3 şi 4) şi maximum 30 de zile (perioadă între administrări minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,
- în situaţiile de mai sus la următoarea administrare pacientul reia calendarul lui prestabilit de injectare, astfel dacă a venit cu 30 de zile înainte de 4 luni injectarea următoare se va face la 4 luni + 30 zile, dacă a venit cu o întârziere de 30 zile următoarea injectare se va face după 3 luni.

b. Mod de administrare

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncţie lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecţie intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecţia nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecţie sau inflamaţie. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluţie injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

Măsuri speciale:

- poate fi necesară sedarea, în funcţie de starea clinică a pacientului;
- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienţii cu vârsta mai mică şi la pacienţii cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +\- culturi.
- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea şi administrarea nusinersen conform instrucţiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

Notă: Pacienţii trataţi cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declaraţiei de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie).

VII. CRITERII DE EVALUARE ŞI MONITORIZARE

A. <u>Pacienţi cu AMS Tip I</u>

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),
- respiraţie paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă complete,
- teste de coagulare: INR, TTPa,
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinuria,
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2)
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă,
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori),
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori).

B. <u>Pacienţi cu AMS tip II sau III</u>

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienţii vor fi monitorizaţi pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1).

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),
- scolioză: DA/NU,
- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:

- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular

Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)
- distanţa exprimată în metri obţinută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (Anexa 2)
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (Anexa 2)
- numărul de puncte aferente Scalei Funcţionale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC şi FEV1

c. Alte criterii:
- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

C. Pacienţi cu AMS presimptomatici

Se recomandă evaluarea la iniţierea tratamentului şi la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fişa Iniţială şi Fişa de follow-up (Anexa 1)

1. Date generale:
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii,
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),
- examen clinic general şi neurologic

2. Date despre îngrijirile de suport:
- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilaţie asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv
- ventilaţie mecanică: Da/Nu

Notă: date important de menţionat în evoluţia pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:
- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcţiei renale: creatinină, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului

a. Evaluarea funcţiei musculare:
- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2);
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2 (Anexa 2)
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

b. Evaluarea funcţiei respiratorii
- suport ventilator: da/nu
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

c. Alte criterii:
- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

A. Pacienţi cu AMS Tip I

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

2) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.

4) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră)

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul

6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la iniţierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situaţiile următoare:

a. apare o scădere a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).
- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către profesionişti în sănătate cu experienţă în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuţi).

b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcţiei motorii (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secţiunea 2). La aceştia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătăţire a scorului pe Scala HINE secţiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI-a doze) se va decide oprirea tratamentului.

Notă: Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutăţire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 - controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers, cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului. În cazul ameliorării, se continuă tratamentul şi se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcţiei motorii faţă de evaluarea anterioară.

B. Pacienţi cu AMS Tip II sau Tip III

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1) Nu se produce o îmbunătăţire de cel puţin ≥ 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creştere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creştere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcţie de rezultatele obţinute după încă o nouă administrare şi o nouă evaluare la 4 luni.

3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcţional obţinut la 2 ani se constată o

deteriorare parţială faţă de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.

4) După 2 ani de la iniţierea tratamentului nu se obţine niciun progres funcţional. În cazul în care apare o înrăutăţire semnificativă a situaţiei motorii care se poate atribui discontinuării tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;

5) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate permanente (> 16 h/zi ventilaţie continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.

6) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

7) Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului.

9) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră);

10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.

C. Pacienţii cu AMS presimptomatici

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viaţa pacientului;

3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calităţii vieţii pacientului;

4) Lipsa complianţei la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări şi mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situaţiile de forţă majoră);

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialităţile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unităţi sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condiţiile de asepsie/antisepsie şi unde există echipele multidisciplinare necesare şi specializate în îngrijirea pacienţilor cu AMS.

Injectarea intratecală se va face de către profesionişti în domeniul sănătăţii cu experienţă în efectuarea puncţiilor lombare.

Anexa Nr. 1

FIŞA EVALUARE INIŢIALĂ
AMIOTROFIE SPINALĂ

Data:
Nume:
Prenume:
CNP:
Tip AMS:

1. Date generale:
Data apariţiei simptomelor:
Data diagnosticului:
Diagnostic genetic:
- deleţie homozigotă/mutaţie heterozigotă compusă gena SMNI
- număr copii SMN2

Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii:
Date antropometrice: G = L = IMC =
Temperatura:
FR:
AV: TA:
Curbele de creştere (WHO)
- ascendentă/staţionară/descendentă

Respiraţie paradoxală:
- DA/NU

Scolioză
- DA/UN
- unghi Cobb:

Intervenţie chirurgicală pentru scolioză:
- DA/NU
- DATA
- INSTITUŢIA

Retracţii musculare:
- DA/NU
- Localizare

2. Date despre îngrijirile de suport:
Modul de alimentaţie:
- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă

Fizioterapie respiratorie:
- DA/NU

Kinetoterapie
- DA/NU
- Nr. zile/săptămână

Dispozitive ortotice
- Da/nu
- Descriere

Utilizare cough-assist:
- DA/NU

Ventilaţie asistată:
- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă/nocturnă

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului
- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcţiei renale: creatinină, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactivă

4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului
a. Evaluarea funcţiei musculare:
• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
• mers
- DA/NU
- independent/dispozitive mecanice (ortotice)
• numărul de ore petrecute în scaunul rulant
• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2
• numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)
• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Funcţional Motor Scale - Expanded (HFMSE)
• numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiunea a 2-a (EK 2)
• distanţa obţinută în metri la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT)
• numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.
b. Evaluarea funcţiei respiratorii
• numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
• spirometria (> 4 ani):
- FVC:
- FEV1:
c . Alte criterii:
• numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:
• necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)
• necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

FIŞA EVALUARE FOLLOW-UP
AMIOTROFIE SPINALĂ

Data:
Nume
Prenume
CNP:
Tip AMS:
Număr injectare:
Reacţii adverse:
- **DA/NU**
- **Descriere**
1. Date generale:
Data apariţiei simptomelor:
Data diagnosticului:
Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii:
Date antropometrice: G = L = IMC =
Temperatura:
FR:
AV: TA:
Curbele de creştere (WHO)
- ascendentă/staţionară/descendentă
Respiraţie paradoxală:
- DA/NU
Scolioză
- DA/UN
- unghi Cobb:
Intervenţie chirurgicală pentru scolioză:
- DA/NU
- DATA
- INSTITUŢIA
Retracţii musculare:
- DA/NU
- Localizare
2. Date despre îngrijirile de suport:
Modul de alimentaţie:
- oral
- sondă nasogastrică
- gastrostomă
Fizioterapie respiratorie:
- DA/NU
Kinetoterapie
- DA/NU
- Nr. zile/săptămână
Dispozitive ortotice
- Da/nu
- Descriere
Utilizare cough-assist:
- DA/NU
Ventilaţie asistată:
- DA/NU
- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă/nocturnă
3. Teste de laborator:
- Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului, la 6 luni şi la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului
- hemoleucogramă complete
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcţiei renale: creatinină, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactivă
4. Criterii de evaluare a eficacităţii a tratamentului
a. Evaluarea funcţiei musculare:
• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (susţine capul da/nu, stă aşezat da/nu; se deplasează da/nu) (WHO)
• mers
- DA/NU
- independent/dispozitive mecanice (ortotice)
• numărul de ore petrecute în scaunul rulant
• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secţiunea 2
• numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)
• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Funcţional Motor Scale - Expanded (HFMSE)
• numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiunea a 2-a (EK 2)

• distanţa obţinută în metri la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT)
• numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

• numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
• spirometria (> 4 ani):
- FVC:
- FEV1

c . Alte criterii:

• numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:
• necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)
• necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

Anexa Nr. 2

Scala dezvoltare motorie pe etape (WHO)

Descriere	Da până în prezent (vârstă - an, lună)	Niciodată	Da, dar a pierdut-o (vârstă - an, lună)
Susţine capul			
Se rostogoleşte			
Stă în şezut independent			
Se târăşte			
Menţine ortostatismul cu ajutor			
Menţine ortostatismul independent			
Merge cu ajutor			
Merge independent			

SCALA CHOP INTEND

Nume: Diagnostic:
RM: Vârsta gestaţională:
Data examinării: Ora examinării: Timpul de la ultima masă:
Data naşterii: Starea de sănătate actuală: IACRS ☐ Sonda nazogastrică ☐ BIPAP ☐
SHR/zi ____ SHR fără BIPAP la testare ____

Punct	Poziţie	Procedura de testare	Răspuns evaluat		Scor	
1 Mişcarea spontană (extremitatea superioară)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obţine răspunsul	Mişcarea antigravitaţională a umărului (coatele desprinse de suprafaţa de contact)	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Mişcare antigravitaţională activă (mâna şi antebraţul desprinse de suprafaţa de contact)	**3**	**Dr.**	
			Mişcarea articulaţiei pumnului	**2**		Stare:
			Mişcarea degetelor	**1**		
			Nici o mişcare a membrelor	**0**		
2 Mişcarea spontană (extremitatea inferioară)	Decubit dorsal	Observat pe parcursul testului Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obţine răspunsul	Mişcarea antigravitaţională a şoldului (picioarele şi genunchii desprinşi de suprafaţa de contact)	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Mişcarea antigravitaţională de adducţie a şoldului/rotaţie internă (genunchii desprinşi de suprafaţa de contact)	**3**	**Dr.**	
			Mişcare activă a genunchilor cu eliminarea gravitaţiei	**2**		Stare:
			Mişcarea gleznelor	**1**		
			Nici o mişcare a membrelor	**0**		
3 Strângerea cu mâna	Decubit dorsal	Forţa de strângere: puneţi degetul în palmă şi ridicaţi până când umărul se desprinde de pe suprafaţă; observaţi când copilul slăbeşte strângerea. Puteţi folosi jucării cu diametru asemănător pentru copiii mai mari.	Menţine strângerea cu mâna, cu umărul desprins de pat	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Menţine strângerea, cu cotul desprins de pat (umerii pe suprafaţă)	**3**		
			Menţine strângerea, cu antebraţul desprins de pe suprafaţă (cotul susţinut pe suprafaţă)	**2**	**Dr.**	
			Menţine strângerea doar fără tracţiune	**1**		Stare:
			Nu poate menţine strângerea	**0**		
4 Capul în poziţie mediană cu stimulare vizuală*)	Decubit dorsal, capul pe linie mediană	Stimularea vizuală este oferită cu ajutorul unei jucării. Dacă capul este menţinut pe linie mediană timp de 5 secunde: Poziţionaţi capul în rotaţie maximă şi aplicaţi stimulul vizual pentru a încuraja întoarcerea capului pe median.	Revine de la rotaţia maximă pe linie mediană.	**4**	**Stg > Dr.**	Partea cea mai bună:
			Întoarce capul parţial până la linia mediană	**3**	**Dr > Stg.**	
			Menţine poziţia mediană pentru 5 sec. sau mai mult	**2**		Stare:
			Menţine poziţia mediană mai puţin de 5 secunde	**1**		
			Capul cade în lateral, nu încearcă să revină pe median.	**0**		
5 Adductorii şoldului	Decubit dorsal, fără scutec	Coapsele flectate şi aduse. Picioarele depărtate la nivelul şoldurilor, coapsele paralele, genunchii uşor depărtaţi.	Menţine genunchii desprinşi de pe suprafaţa patului > 5 sec sau ridică picioarele de pe suprafaţă.	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Menţine genunchii desprinşi de pe suprafaţa patului între 1 - 5 sec.	**2**	**Dr.**	
			Nicio încercare de a menţine genunchii desprinşi de pe suprafaţă	**0**		Stare:
6 Rotirea: provocată de la picioare*)	Decubit dorsal (braţele lateral), menţineţi partea testată deasupra, rotiţi dinspre partea testată.	1. Apucaţi partea inferioară a coapsei copilului, flectaţi şoldul şi genunchiul şi aduceţi peste linia mediană, aducând	Când este aplicată tracţiunea la sfârşitul manevrei, se roteşte pe burtă cu redresarea laterală a capului.	**4**	**La Stg.**	Partea cea mai bună:
			Se roteşte lateral până pe burtă fără redresarea laterală a capului, eliberând braţul încărcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea.	**3**		

		pelvisul vertical, menţineţi tracţiunea şi opriţi-vă în această poziţie. 2. Dacă copilul se rostogoleşte, aplicaţi tracţiune pe diagonală la 45° şi opriţi-vă pentru a permite copilului să încerce să deroteze corpul.	Pelvisul, trunchiul şi braţul se ridică de pe suprafaţă, capul se roteşte spre lateral, braţul vine în faţa corpului	**2**	**La Dr.**	Stare:
			Pelvisul, trunchiul şi braţul se ridică de pe suprafaţă, capul se întoarce lateral. Braţul rămâne în spatele trunchiului	**1**		
			Pelvisul este ridicat pasiv de pe suprafaţa de sprijin	**0**		
7 Rotirea: provocată de la braţe*)	Decubit dorsal (braţele lateral), menţineţi partea testată deasupra, rotiţi dinspre partea testată.	1. Ţineţi copilul de cot, mişcaţi-l spre umărul opus, menţineţi tracţiunea asupra membrului şi opriţi-vă cu umerii vertical, permiteţi copilului să deroteze. 2. Dacă pelvisul ajunge la vertical, continuaţi să aplicaţi tracţiune.	Se roteşte pe burtă cu redresarea laterală a capului.	**4**	**La Stg.**	Partea cea mai bună:
			Se roteşte lateral până pe burtă fără redresarea laterală a capului; trebuie să elibereze complet braţul încărcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea.	**3**		
			Se roteşte spre lateral, piciorul vine în adducţie, aducând pelvisul vertical.	**2**	**La Dr.**	
			Capul se întoarce spre lateral, umărul şi trunchiul se ridică de pe suprafaţa de sprijin.	**1**		Stare:
			Capul se întoarce spre lateral; corpul rămâne moale sau umărul se ridică pasiv.	**0**		
8 Flexia umărului şi a cotului şi abducţia orizontală.	Decubit lateral, braţul de sus sprijinit pe corp, extensie umăr şi flexie cot de 30° (fixaţi braţul de jos dacă e necesar)	Prezentaţi rapid o jucărie la lungimea braţului în dreptul umărului (se aplică stimularea şi se observă mişcarea spontană)	Ridică mâna de pe suprafaţă cu mişcarea antigravitaţională a braţului	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Capabil să flecteze umărul la 45°, fără mişcare antigravitaţională a braţului.	**3**		
			Flexează cotul după ce braţul cade de pe corp.	**2**	**Dr.**	
			Capabil să ridice braţul de pe corp.	**1**		Stare:
			Nicio încercare	**0**		
9 Flexia umărului şi a cotului	Şezând în poală sau pe o suprafaţă, cu sprijin la cap şi trunchi (20° reclinaţie)	Oferiţi stimulul pe linie mediană şi la nivelul umărului, la lungimea braţului (se aplică stimularea şi se observă mişcarea spontană)	Abduce sau flexează umărul la 60°	**4**	**Stg.**	Partea cea mai bună:
			Abduce sau flexează umărul la 30°	**3**		
			Orice flexie sau abducţie a umărului	**2**	**Dr.**	
			Flexează doar cotul	**1**		Stare:
			Nici o încercare de a ridica braţul	**0**		
10 Extensia genunchiului	Şezând în poală sau la marginea suprafeţei, cu sprijin la cap şi trunchi (20° reclinaţie), coapsele paralele cu solul	Gâdilaţi suprafaţa plantară a piciorului sau ciupiţi uşor degetul mare	Extinde genunchiul > 45°	**4**	**Stg.**	
			Extinde genunchiul între 15°- 45°	**2**		
			Orice extensie vizibilă a genunchiului	**1**	**Dr**	
			Nici o extensie vizibilă a genunchiului	**0**		
11 Flexia şoldului şi dorsiflexia piciorului	Tineţi copilul sprij. de corpul dvs cu picioarele libere, cu faţa spre exterior. Susţineţi copilul la niv. abdomen, cu capul aşezat între braţul dvs şi torace	Strângeţi piciorul sau ciupiţi uşor degetul mare	Flexia şoldului sau genunchiului > 30°	**4**	**Stg.**	
			Orice flexie de şold sau genunchi	**3**		
			Doar dorsiflexia gleznei	**2**	**Dr**	
			Nicio mişcare active a şoldului, genunchiului sau gleznei	**0**		
12 Controlul capului*)	Şezând cu sprijin la umeri şi trunchiul drept	Puneţi copilul în şezând rotund cu capul drept şi suport dat la nivelul umerilor (în faţă şi în spate) (puteţi amâna scorul 1 şi 4 până la finalul testului)	Ridică capul vertical din flexie şi îl întoarce stg-dr	**4**		
			Menţine capul drept >15 sec (oscilaţii cap = scor 2)	**3**		
			Menţine capul pe median > 5 sec cu capul înclinat până la 30° în flexie sau extensie	**2**		
			Ridică sau roteşte capul activ, din flexie, de 2 ori în 15 sec (nu luaţi în considerare dacă mişcarea se face o dată cu respiraţia)	**1**		
			Niciun răspuns, capul atârnă.	**0**		
13 Flexia cotului. Eval. cu item 14	Decubit dorsal	Răspunsul la tracţiune: trageţi copilul în şezând cu extensia braţelor la un unghi de 45°, până în punctul în care capul aproape se ridică de pe suprafaţă	Flexează cotul	**4**	**Stg.**	
			Contracţie vizibilă a bicepsului, fără flexia cotului	**2**		
			Nici o contracţie vizibilă	**0**	**Dr**	
14 Flexia gâtului. Evaluaţi cu item 13	Decubit dorsal	Răspunsul la tracţiune: ţineţi în poziţie mediană articulaţia pumnului, la nivel proximal, umărul la 45°, până în punctul în care capul aproape se ridică de pe suprafaţă	Ridică capul de pe pat	**4**		
			Contracţia vizibilă a muşchiului SCM	**2**		
			Nicio contracţie musculară	**0**		
15 Extensia capului/ gâtului (Landau)	Suspensie ventrală: cu faţa în jos, ţinut cu o mâna la nivelul abdomenului superior	Stimulaţi de-a lungul coloanei vertebrale, de la gât până la sacru. Când axul coronal al capului e paralel cu	Extinde capul în plan orizontal sau deasupra	**4**		
			Extinde capul parţial, dar nu în plan orizontal	**2**		
			Nu face extensia capului	**0**		

		suprafaţa patului = 0° (orizontal)				
16 Incurbarea spinal (Galant)	Suspensie ventrală: cu faţa în jos, ţinut cu o mâna la nivelul abdomenului superior	Stimulaţi paravertebralii toracolombari pe dreapta şi apoi pe stânga sau gâdilaţi abdomenul sau piciorul sau înclinaţi copilul cu includerea reflexului Galant. Pentru copii de peste 10 kg genunchii şi capul pot fi atinse.	Mişcă pelvisul către partea stimulată	**4**	**Stg.**	
			Contracţii musculare paravertebrale vizibile	**2**		
			Nici un răspuns	**0**	**Dr**	
Scor total, cel mai bun scor înregistrat pe fiecare parte pentru fiecare item (maxim 64 de puncte):						

***) Adaptat după Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.**

Contracturi
Stg. ☐ Dr ☐ Flexia genunchiului
Stg. ☐ Dr. ☐ Flexia plantară a gleznei (Genunchiul se extinde < 20 de grade)
Stg. ☐ Dr. ☐ Mişcarea de adducţie a şoldului Stg. ☐ Dr. ☐ Contractură BIT
(Notaţi dacă piciorul nu se poate roti şi aduce pentru a atinge suprafaţa în poziţie de decubit dorsal)
Stg. ☐ Dr. ☐ Elongarea umărului
Stg. ☐ Dr. ☐ Flexia cotului
Stg. ☐ Dr. ☐ Rotaţia gâtului
Stg. ☐ Dr. ☐ Flexia laterală a gâtului
☐ Plagiocefalie ☐ Curbatura fixă a coloanei vertebrale
Evaluarea stării comportamentale (Brazelton, TB. Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984):
Starea 1 Somn profund
Starea 2 Somn uşor
Starea 3 Somnoros sau semi-adormit
Starea 4 Alert, cu privirea vie
Starea 5 Ochii deschişi, activ
Starea 6 Plâns

HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION

(HINE) - SECŢIUNEA 2 - ETAPELE MOTORII

	0	1	2	3	4	SCOR
Controlul capului	Incapabil să menţină capul în poziţie verticală (normal < 3 luni)	Balansează (normal la 4 luni)	Tot timpul menţinut în poziţie vertical (normal la 5 luni)			
Şezând	Nu poate sta în şezând	Stă cu sprijin la şold (normal la 4 luni)	Se sprijină (normal la 6 luni)	Stă stabil (normal la 7 - 8 luni)	Pivotează (se roteşte) (normal la 9 luni)	
Prinderea voluntară	Nu prinde	Foloseşte toată mâna	Index şi police, dar cu prindere imatură	Prinderea pensă		
Abilitatea de a lovi cu picioarele (în decubit dorsal)	Nu loveşte cu picioarele	Loveşte orizontal fără a ridica picioarele	Loveşte în sus (vertical) (normal la 6 luni)	Atinge piciorul (normal la 4 - 5 luni)	Atinge degetele de la picioare (normal la 5 - 6 luni)	
Rostogolire	Nu se rostogoleşte	Se rostogoleşte pe o parte (normal la 4 luni)	De pe burtă pe spate (normal la 6 luni)	De pe spate pe burtă (normal la 6 luni)		
Târâre	Nu ridică capul	Pe coate (normal la 3 luni)	Pe mâna întinsă (normal la 4 luni)	Târâre plată pe abdomen (normal la 8 luni)	Târâre pe mâini şi genunchi (normal la 10 luni)	
Ortostatism	Nu îşi susţine greutatea	Susţine greutatea (normal la 4 luni)	Stă cu sprijin (normal la 7 luni)	Stă fără sprijin (normal la 12 lu (Notă G&G: lipsă text))		
Mers		Ţopăie/sare (normal la 6 luni)	Merge lateral (merge ţinându-se) (normal la 12 luni)	Merge independent (normal la 15 lu (Notă G&G: lipsă text))		

Scor total: ...../26

SCALA HAMMERSMITH EXTINSA (HFMSE)

Nume:
Data naşterii:
Data evaluării:
Timpul pt. completarea testului:
Data chirurgiei spinale:
Evaluator:

Încercuiţi cel mai mare nivel de mobilitate independenţă
LDC = limitat de contracture
Nici unul - Se roteşte - Se târăşte pe fese - Se târăşte/Merge în patru labe - Merge cu cârje/cadru/cadru cu roţi - Merge cu OGGP/OGP - Merge independent
Comentariu:.....

Test	Instrucţiuni	2	1	0	L D C	S =	Comentarii S = scor
1. Poziţia şezândă pe suport/scaun. Poate fi la marginea suportului sau pe suport/podea. Notaţi cel mai bun rezultat	a. Poţi sta în şezut pe masa de tratament/scaun, fără să te sprijini pe mâini, până număr la 3? (Fără sprijin la spate/labele picioarelor +/- sprijin)	Poate sta în şezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste	Are nevoie să se sprijine pe o mână pentru a-şi menţine echilibrul timp de 3 secunde	Are nevoie să se sprijine pe ambele mâini pentru a-şi menţine echilibrul Nu poate sta în şezut			b. **Elementul 1** Postura predominantă a coloanei vertebrale c. d. e. f. g. h. i. Postura predominantă a picioarelor j. k. l. m. n. Încercuiţi postura predominantă a coloanei vertebrale şi cea a picioarelor
2. Poziţie şezândă cu picioarele întinse Picioarele întinse = genunchii pot fi flexaţi, rotulele îndreptate în sus, gleznele depărtate la < 10 cm între ele	Poţi sta în şezut pe podea/masa de tratament, fără să te sprijini pe mâini, cu picioarele drepte, până număr la 3?	Poate să şadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde	Poate să şadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte sprijinindu-se într-o mână timp de 3 secunde	Poate să şadă cu picioarele întinse sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde Sau nu poate să şadă cu picioarele întinse			
3. O mână pe cap în poziţie şezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	Poţi duce o mână pe cap fără să îţi îndoi gâtul?	Poate să ducă o mână pe cap. Capul şi trunchiul rămân stabile	Poate duce mâna pe cap doar dacă îşi flexează capul	Nu-şi poate duce mâna la cap nici dacă foloseşte mişcări ale capul şi trunchiului			Dr/Stg
4. Două mâini pe cap în poziţie şezândă Mâinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor	Poţi duce ambele mâini pe cap în acelaşi timp fără să-ţi îndoi gâtul?	Poate pune ambele mâini pe cap, braţele nu ating părţile laterale. Capul şi trunchiul rămân stabile	Poate pune mâinile pe cap, dar numai prin flexie a capului sau prin înclinare laterală sau prin mişcarea de căţărare a mâinilor în sus sau prin punerea lor pe rând	Nu poate pune ambele mâini pe cap			
5. Rotire din decubit dorsal în decubit lateral	Te poţi roti pe o parte în ambele direcţii? Încearcă să nu-ţi foloseşti mâinile	Poate să facă o jumătate de rotire din decubit dorsal în ambele părţi	Poate să facă o jumătate de rotire doar în partea dreaptă sau în cea stângă	Nu poate să facă o jumătate de rotire în nicio parte			Umerii perpendiculari pe podea. Trunchiul şi şoldurile aliniate la corp
6. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre dreapta	Te poţi roti de pe burtă pe spate în ambele direcţii?	Se întoarce în poziţie de decubit dorsal cu braţele libere spre dreapta	Se întoarce în poziţie de decubit dorsal folosindu-şi braţele pentru a se împinge/trage	Nu se poate întoarce în decubit dorsal			
7. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre stânga		Se întoarce în poziţie de decubit dorsal cu braţele libere spre stânga	Se întoarce în decubit dorsal folosindu-şi braţele pentru a se împinge/trage	Nu se poate întoarce în decubit dorsal			
8. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre dreapta	Te poţi roti de pe spate pe faţă în ambele direcţii?	Se întoarce în poziţie de decubit ventral cu braţele libere spre dreapta	Se întoarce în poziţie de decubit ventral împingând/ trăgându-se în braţe	Nu se poate întoarce în decubit ventral			
9. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre stânga		Se întoarce în poziţie de decubit ventral cu braţele libere spre stânga	Se întoarce în poziţie de decubit ventral împingând/ trăgându-se în braţe	Nu se poate întoarce în decubit ventral			
10. Din poziţie şezândă în poziţie întinsă	Te poţi întinde în mod controlat din poziţie şezândă?	Se poate întinde în culcat în mod controlat, prin lateral sau folosindu-se de haine	Se poate întinde prin cădere în faţă şi rotire către lateral	Nu poate sau cade			
11. Sprijinire pe antebraţe	Te poţi sprijini pe antebraţe şi să rămâi aşa până număr la 3?	Poate să se sprijine pe coate, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	Menţine poziţia când este aşezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
12. Ridicarea capului din decubit ventral	Îţi poţi ridica capul, ţinând braţele în lateral, până număr la 3?	Poate să-şi ridice capul în decubit ventral, cu braţele jos pe lângă corp, timp de 3 secunde	Îşi ridică capul cu braţele poziţionate înainte, timp de 3 secunde	Nu poate			
13. Sprijinire pe braţele întinse	Te poţi sprijini cu braţele întinse până număr la 3?	Poate să sprijine pe braţele întinse, cu capul ridicat, timp de 3 secunde	Poate să sprijine pe braţele întinse, dacă este poziţionat, timp de 3 secunde	Nu poate			
14. De la poziţia întinsă în poziţia şezândă	Poţi trece din poziţia întinsă în poziţia şezândă fără să te răsuceşti pe burtă?	Poate, cu redresare prin lateral	Se întoarce în decubit ventral sau către podea	Nu poate			
15. Statul în patru labe	Te poţi aşeza pe mâini şi genunchi cu capul sus şi să stai aşa până număr la 3?	Poate sta în patru labe - capul sus timp de 3 secunde	Menţine poziţia când este aşezat, timp de 3 secunde	Nu poate			
16. Deplasare în patru labe	Te poţi deplasa în faţă în patru labe?	Poate să se deplaseze în patru labe în faţă - mişcă toate cele patru membre de două sau mai multe ori	Mişcă toate cele patru membre o singură dată	Nu poate			
17. Ridicarea capului din decubit	Îţi poţi ridica capul şi să te uiţi la	În decubit dorsal, capul trebuie să se	Capul este ridicat, dar prin flexie	Nu poate			

dorsal	degetele de la picioare cu braţele încrucişate până număr la 3?	ridice pe linia mediană. Bărbia se deplasează către piept. Menţine poziţia timp de 3 secunde	laterală sau fără flexia gâtului. Menţine poziţia timp de 3 secunde				
18. Poziţia în picioare cu sprijin	Poţi sta în picioare sprijinindu-te cu o mână până număr la 3?	Poate sta în picioare sprijinindu-se cu o mână timp de 3 secunde	Poate sta în picioare cu sprijin minim la nivelul trunchiului (nu al şoldului) timp de 3 secunde	Poate sta sprijinindu-se pe mână, având nevoie şi de sprijin suplimentar la nivel genunchiului/ şoldului, timp de 3 secunde Sau nu poate			
19. Poziţia în picioare fără sprijin	Poţi sta în picioare fără a te sprijini de nimic până număr la 3?	Poate sta în picioare în mod independent peste 3 secunde	Stă în picioare în mod independent timp de 3 secunde	Stă în picioare doar scurt timp (mai puţin de 3 secunde) Sau nu poate			
20. Păşire	Poţi merge fără niciun ajutor sau aparat de susţinere? Arată-mi!	Poate face peste 4 paşi fără ajutor	Poate face 2 - 4 paşi fără ajutor	Nu poate			
21. Flexia şoldului drept în decubit dorsal	Îţi poţi aduce genunchiul drept la piept?	Se obţine flexia completă a şoldului	Iniţiază flexia şoldului drept şi a genunchiului (peste 10% din rangul de mişcare disponibil)	Nu poate			
22. Flexia şoldului stâng în decubit dorsal	Îţi poţi aduce genunchiul stâng la piept?	Se obţine flexia completă a şoldului	Iniţiază flexia şoldului stâng şi a genunchiului (peste 10% din rangul de mişcare disponibil)	Nu poate			
23. Din poziţie înaltă pe genunchi, în poziţia de stat pe genunchiul drept	Îţi poţi ridica genunchiul stâng astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ţi folosi braţele, şi să rămâi aşa până număr la 10?	Utilizează braţele pentru tranziţie, braţele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Menţine standul pe un genunchi, sprijinindu-se pe un braţ timp de 10 secunde	Nu poate			
24. Din poziţie înaltă pe genunchi, în poziţia de stat pe genunchiul stâng	Îţi poţi ridica genunchiul drept astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ţi folosi braţele, şi să rămâi aşa până număr la 10?	Utilizează braţele pentru tranziţie, braţele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde	Menţine standul pe un genunchi sprijinindu-se pe un braţ timp de 10 secunde	Nu poate			
25. Din poziţie înaltă pe genunchi, în poziţia în picioare, pornind cu piciorul stâng	Te poţi ridica în picioare din această poziţie, pornind cu piciorul stâng, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstraţie	Poate, fără ajutorul braţelor	Poate transfera greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în braţe)	Nu poate			
26. Din poziţie înaltă pe genunchi în poziţia în picioare, pornind cu piciorul drept	Te poţi ridica în picioare din această poziţie, pornind cu piciorul drept, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstraţie	Poate, fără ajutorul braţelor	Poate îndepărta greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în braţe)	Nu poate			
27. Din poziţia în picioare în poziţia şezândă	Te poţi aşeza pe podea, în mod controlat? Încearcă să nu-ţi foloseşti braţele!	Poate să se aşeze fără a folosi braţele şi fără a se prăbuşi	Se aşază pe podea dar îşi foloseşte braţele sau se prăbuşeşte	Nu poate			
28. Ghemuire	Te poţi ghemui? Imaginează-ţi că te aşezi pe un scaun foarte jos	Efectuează ghemuirea fără ajutorul braţelor (flexează şoldurile şi genunchii la cel puţin 90°)	Iniţiază ghemuirea (peste 10%), foloseşte sprijinul pe braţe	Nu poate iniţia			
29. Salt în faţă 30 cm	Poţi sări cât mai mult, cu ambele picioare, de la această linie până la cealaltă?	Sare cel puţin 30 cm, cu ambele picioare simultan	Sare între 5 şi 27,5 cm, cu ambele picioare simultan	Nu poate sări cu ambele picioare simultan.			
30. Urcarea treptelor folosind balustrada	Poţi urca pe trepte? Te poţi folosi de o balustradă	Urcă 4 trepte folosind balustrada şi păşind alternativ	Urcă 2 - 4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păşi	Nu poate urca 2 trepte folosind o balustradă			
31. Coborârea treptelor folosind balustrada	Poţi coborî pe trepte? Te poţi folosi de o balustradă	Coboară 4 trepte folosind balustrada şi păşind alternativ	Coboară 2 - 4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a păşi	Nu poate coborî 2 trepte folosind o balustradă			
32. Urcarea treptelor fără a folosi balustrada	Poţi urca pe trepte? Încearcă să nu te foloseşti de balustradă	Urcă 4 trepte cu braţele libere şi păşind alternativ	Urcă 2 - 4 trepte, cu braţele libere, în orice mod de a păşi	Nu poate urca 2 trepte cu braţele libere			
33. Coborârea treptelor fără a folosi balustrada	Poţi coborî pe trepte? Încearcă să nu te foloseşti de balustradă	Coboară 4 trepte cu braţele libere şi păşind alternativ	Coboară 2 - 4 trepte, cu braţele libere, în orice mod de a păşi	Nu poate coborî 2 trepte cu braţele libere			
SCOR		**Rezultate de 2 =**	**Rezultate de 1 =**	**Rezultate de 0 =**	**TOTAL =/66**		

TESTUL DE MERS 6 MINUTE (6MWT)

Subiect:	Data testului (zz/ll/aa): _ _/_ _/_ _
Evaluator:	

Lista de verificare pre-test:	Da	Nu	Nu se aplică
1. Pacientul poartă încălţăminte adecvată?	☐	☐	
2. Pacientul nu poartă nicio orteză deasupra gleznei?	☐	☐	
3. Subiectul s-a odihnit timp de 10 minute ?	☐	☐	
4. KT a demonstrat mersul?	☐	☐	
5. Asistentul "urmăritor" este considerat competent de către KT?	☐	☐	
6. A fost oferită oportunitatea de a merge la baie?	☐	☐	
Răspunsurile 1 - 6 trebuie să fie da pentru a continua cu 6MWT	☐	☐	
Care este locaţia testului? Locaţie =			
Este aceeaşi locaţie ca la testele anterioare?	☐	☐	☐
Care este suprafaţa podelei? Suprafaţa podelei =			
Pacientul poartă talonete adăugate în pantofi? Descrieţi	☐	☐	
Tipul inserţiei =			
Aceasta este o repetare a testului pentru că primul test a fost nevalid?	☐	☐	

Nr.	Distanţa (M)	Timpul (m:ss)	Nr.	Distanţa (M)	Timpul (m:ss)	DETALII DESPRE CĂDERE		
							Timpul căderii (m:ss)	Timpul revenirii (m:ss)
0	0	0:00	**20**	500	_:_ _	**Căderea A**	_:_ _	_:_ _
1	25	_:_ _	**21**	525	_:_ _	**Căderea B**	_:_ _	_:_ _
2	50	_:_ _	**22**	550	_:_ _	**Căderea C**	_:_ _	_:_ _
3	75	_:_ _	**23**	575	_:_ _	**Căderea D**	_:_ _	_:_ _
4	100	_:_ _	**24**	600	_:_ _	**Pacientul a căzut în timpul testului? Dacă da, vă rog să furnizaţi detalii în tabelul de mai sus.**	☐ Da	☐ Nu
5	125	_:_ _	**25**	625	_:_ _			
6	150	_:_ _	**26**	650	_:_ _			
7	175	_:_ _	**27**	675	_:_ _			
8	200	_:_ _	**28**	700	_:_ _	**NOTIŢE:**		
9	225	_:_ _	**29**	725	_:_ _			
10	250	_:_ _	**30**	750	_:_ _			
11	275	_:_ _	**31**	775	_:_ _			
12	300	_:_ _	**32**	800	_:_ _			
13	325	_:_ _	**33**	825	_:_ _			
14	350	_:_ _	**34**	850	_:_ _			
15	375	_:_ _	**35**	875	_:_ _			
16	400	_:_ _	**36**	900	_:_ _			
17	425	_:_ _	**FIN**	_ _ _	_:_ _			
18	450	_:_ _						
19	475	_:_ _						

MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU AMS (RULM)

Data evaluării: ☐☐/☐☐/☐☐☐☐ ZZ LL AAAA **Braţul preferat:** ☐ Drept ☐ Stâng ☐ Ambidextru	**Ora începerii (HH:MM):** _____:_____ format 24 ore
Contractură cot drept: ☐ Da ☐ Nu **Contractură cot stâng:** ☐ Da ☐ Nu **Salbutamol:** ☐ Da ☐ Nu **Chirurgie spinală:** ☐ Da ☐ Nu **Partea testată:** ☐ Dreapta ☐ Stânga	**Numele pacientului:** **Numele evaluatorului:** **Semnătura evaluatorului:**
Comentarii:	

EK 218/12/08

Scala clasificării Egen Versiunea a 2-a
Steffensen 2008

Nume:
Data evaluării:
Evaluator:

Notă: * Notaţi cele mai bune rezultate pe care le-aţi avut în ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variaţii între "zile bune" şi "zile rele".

(vă rog să încercuiţi)

1	**Abilitatea de a utiliza scaunul cu rotile.** Cum vă deplasaţi în interior şi în exterior?	**N/A**
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m < minut	0
	Capabil de a utiliza scaunul manual cu rotile pe teren plan, 10 m > minut	1
	Incapabil de a utiliza scaunul manual cu rotile, necesită scaun cu rotile electric	2
	Utilizează scaun cu rotile electric, dar ocazional are dificultăţi în menţinerea direcţiei	3

2	**Abilitatea de a se transfera din scaunul cu rotile.** Cum vă transferaţi din scaunul dvs cu rotile în pat?	**N/A**
	Capabil să se transfere din scaunul cu rotile fără ajutor	0
	Capabil să se transfere independent din scaunul cu rotile, necesitând ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)	1
	Necesită asistenţă pentru transfer cu sau fără ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)	2
	Necesită suportul capului atunci când este ridicat şi transferat din scaunul cu rotile	3

3	**Abilitatea de a sta în picioare.** Staţi uneori în picioare? Cum faceţi asta?	**N/A**
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca atunci când utilizează bretele	0
	Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor şi coapselor, ca atunci când utilizează ustensile ajutătoare	1
	Capabil să stea în picioare cu suport al întregului corp	2
	Incapabil să stea în picioare	3

4	**Abilitatea de a-şi menţine echilibrul în scaunul cu rotile.** Vă puteţi apleca în faţă şi în lateral şi să reveniţi în poziţia verticală?	**N/A**
	Capabil să se împingă în poziţia verticală din flexie anterioară completă prin împingerea în sus cu mâinile	0
	Capabil să mişte partea superioară a corpului ≥ 30º în toate direcţiile din poziţia verticală, dar nu se	1

	poate împinge vertical, ca în descrierea de mai sus	
	Capabil să mişte partea superioară a corpului ≤ 30º dintr-o parte în cealaltă	2
	Incapabil de a schimba poziţia părţii superioare a corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului şi capului	3

5	**Abilitatea de a mişca braţele.** Puteţi mişca degetele, mâinile şi braţele împotriva gravitaţiei?	**N/A**
	Capabil să ridice braţele deasupra capului cu sau fără mişcări compensatorii	0
	Incapabil să ridice braţele deasupra capului, dar capabil să ridice antebraţele împotriva gravitaţiei, de ex. mâinile la gură cu/fără suport al coatelor	1
	Incapabil să ridice antebraţele împotriva gravitaţiei, dar capabil să îşi folosească mâinile împotriva gravitaţiei atunci când antebraţele sunt susţinute	2
	Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitaţiei dar capabil să îşi utilizeze degetele	3

6	**Abilitatea de a-şi mâinile şi braţele pentru a mânca.** Puteţi descrie cum mâncaţi?	**N/A**
	Capabil să bea şi să mănânce fără suport al coatelor	0
	Mănâncă şi bea cu suport al coatelor	1
	Mănâncă şi bea cu suport al coatelor, cu ajutor suplimentar al mâinilor opuse şi/sau al ustensilelor ajutătoare	2
	Trebuie hrănit	3

7	**Abilitatea de a se întoarce în pat.** Cum vă întoarceţi în pat în cursul nopţii?	**N/A**
	Capabil să se întoarcă în pat cu aşternuturi	0
	Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate întoarce în anumite direcţii	1
	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 - 3 ori pe parcursul nopţii	2
	Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de ≥ 4 ori pe parcursul nopţii	3

8	**Abilitatea de a tuşi.** Cum tuşiţi atunci când trebuie să o faceţi?	**N/A**
	Poate tuşi eficient	0
	Are dificultăţi în a tuşi şi uneori necesită ajutor suplimentar manual. Capabil să îşi cureţe gâtul	1
	Necesită mereu ajutor când trebuie să tuşească. Este capabil să tuşească în anumite poziţii şi cu ajutor suplimentar manual, ustensile ajutătoare (air-stacking) etc.	2
	Incapabil să tuşească. Necesită aspiraţie şi/sau tehnici de hiperventilaţie sau respiraţie intermitentă cu presiune pozitivă (IPPB) pentru a putea menţine căile aeriene libere	3

9	**Abilitatea de a vorbi.** Puteţi vorbi în aşa fel încât ceea ce spuneţi să fie înţeles dacă staţi în punctul cel mai îndepărtat al unei camere mari?	**N/A**
	Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare	0
	Vorbeşte normal, dar nu poate ridica tonul	1
	Vorbeşte cu ton scăzut şi necesită o respiraţie după 3 - 5 cuvinte	2
	Vorbirea este greu de înţeles de către cei care nu fac parte dintre rudele apropiate	3

10	**Stare de bine fizică.** Aceasta se referă doar la insuficienţa respiratorie (vezi manualul). Utilizează categoriile ca întrebări	**N/A**
	Nu se plânge, se simte bine	0
	Oboseşte uşor. Are dificultăţi în a se odihni într-un scaun sau în pat	1
	A pierdut în greutate, şi-a pierdut pofta de mâncare, îi este frică să doarmă noaptea, doarme prost	2
	La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiţionale: schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, palpitaţii, transpiraţii	3

11	**Fatigabilitate pe parcursul zilei.** Trebuie să vă organizaţi ziua sau să vă odihniţi pentru a evita să deveniţi prea obosiţi?	**N/A**
	Nu devine obosit pe parcursul zilei	0
	Necesită limitarea activităţii pentru a evita să devină prea obosit	1
	Necesită limitarea activităţii şi o perioadă de pauză pentru a evita să devină prea obosit	2
	Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihneşte şi îşi limitează activitatea	3

12	**Controlul capului.** De cât suport al capului aveţi nevoie în scaunul dvs. cu rotile?	**N/A**
	Nu necesită suport al capului	0
	Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o pantă (o rampă standard de 15º)	1
	Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu rotile	2
	Atunci când stă nemişcat într-un scaun cu rotile necesită suport al capului	3

13	**Abilitatea de a controla o manetă (joystick).** Ce tip de manetă folosiţi pentru a controla scaunul?	**N/A**
	Foloseşte o manetă clasică, fără adaptări speciale	0
	Foloseşte o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să poată folosi maneta	1
	Foloseşte alte metode pentru redirecţionarea scaunului decât maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea prin scanare	2
	Nu poate folosi scaunul cu rotile; are nevoie de altă persoană pentru manevrarea lui	3

14	**Consistenţa mâncării.** Este nevoie de modificarea mâncării în orice fel pentru a o putea consuma?	**N/A**
	Poate consuma mâncăruri cu orice consistenţă	0
	Mănâncă feliat sau bucăţele mici de mâncare sau evită mâncarea tare sau gumoasă	1
	Mănâncă doar mâncare făcută piure sau tocată	2
	Principala metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai	3

15	**Mâncatul (cu sau fără asistenţă).** Cât durează să mănânce o masă întreagă?	**N/A**
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalţi participanţi la masă	0
	Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalţi doar dacă este încurajat sau are nevoie de timp adiţional (aproximativ 10 minute)	1
	Poate mânca o masă întreagă dar necesită substanţial mai mult timp faţă de ceilalţi care consumă aceeaşi masă (15 min. sau mai mult)	2
	Nu poate mânca o masă întreagă nici dacă i se oferă timp adiţional sau asistenţă	3

16	**Înghiţire.** Aveţi vreodată probleme la înghiţit?	**N/A**
	Nu are niciodată probleme când înghite şi nu se îneacă niciodată cu mâncare sau cu apă	0
	Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme la înghiţirea anumitor alimente sau se îneacă ocazional	1
	Are regulat probleme la consulul mâncării sau al băuturii sau se îneacă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o dată pe lună)	2
	Are probleme la înghiţirea salivei sau a secreţiilor	3

17	**Folosirea mâinii.** Pe care dintre aceste activităţi le puteţi face?	**N/A**
	Poate desface capacul unei sticle de apă sau a unui suc, desfăcând sigiliul	0
	Poate scrie două rânduri sau să folosească tastatura calculatorului	1
	Se poate semna sau poate trimite un mesaj text sau poate folosi telecomanda	2
	Nu poate folosi mâinile	3

SCOR TOTAL/51	

Comentarii. Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut aplica. (N/A)
Intervenţie chirurgicală (rugăm menţionarea datei şi tipului operaţiei) **Data începerii folosirii ventilaţiei asistate şi tipul.** **Înălţime.** **Greutate.** **FVC (capacitatea vitală forţată)** **FVC%** **scorul Brooke**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 221, cod (N001F): DCI MEMANTINUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26;
- forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
- forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, memantina este indicată ca terapie de linia a 2-a doar dacă tratamentul de linia 1 nu are eficacitate optimă/nu poate fi tolerat/sau există un alt argument medical justificat. Memantinum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesteraza, ca şi în cazul bolii Alzheimer

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări:

• scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)

• scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

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

Medicaţie specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală.

Doza - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 10 - 20 mg/zi cu titrare lentă 5 mg pe săptămână până la doza terapeutică

Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

IV. Monitorizarea tratamentului

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acţiune, Memantinum se poate prescrie şi în asociere cu preparatele enumerate mai sus: Donepezilum, Galantaminum, Rivastigminum.

V. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VI. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 222, cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM

I. Indicaţie şi definiţia afecţiunii

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenţie/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenţi şi adulţi, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenţie şi/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

II. Stadializarea afecţiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie şi adolescenţă (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa simptomelor specifice până la vârsta adultă şi afectarea semnificativă a funcţionării globale în cel puţin două sfere ale vieţii. În absenţa sau insuficienţa informaţiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD şi iniţierea tratamentului nu se pot baza doar pe existenţa unuia sau mai multor simptome specifice. În această situaţie, precum şi în cazul reapariţiei simptomelor specifice după un timp de absenţă, se impune atenţie deosebită la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament şi emoţionale cu debut frecvent în copilărie şi adolescenţă, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase şi afective, tulburări organice, abuz de substanţe).

IV. Tratament

1. Dozare

b. La copii şi adolescenţi cu greutate mai mică de 70 kg:

- Doză de iniţiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile
- Doză de întreţinere recomandată: 1 mg/kgc/zi
- Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

c. La adolescenţi cu greutate mai mare de 70 kg şi adulţi:

- Doză de iniţiere: 40 mg/zi timp de 7 zile
- Doză de întreţinere recomandată: 80 mg/zi
- Doză maximă: 100 mg/zi

2. Durată

a. La copii şi adolescenţi: 3 - 24 luni

b. La adulţi: 6 - 12 luni

În unele situaţii, durata tratamentului poate creşte în funcţie de persistenţa simptomatologiei şi gradul de

afectare a funcţionării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

V. Evaluare iniţială

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

a. La copii şi adolescenţi:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

b. La adulţi:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric şi a scalelor de evaluare, după caz.

Se vor evalua statusul cardiac, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 223, cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM

I. Definiţia afecţiunii

Tulburările hiperkinetice şi de deficit de atenţie sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viaţă, frecvenţă mai mare la sexul masculin şi evoluţie îndelungată pe tot parcursul perioadei şcolare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistenţa unui comportament hiperactiv, impulsiv şi slab modulat, asociat cu deficit de captare şi menţinere a atenţiei în legătură cu activităţile obişnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcţionării globale.

II. Stadializarea afecţiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluţie stabilă pe parcursul copilăriei şi adolescenţei.

Prezenţă la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienţii diagnosticaţi în copilărie cu această afecţiune.

III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani şi adolescenţi: istoric, evaluare clinică şi întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie. Standardul de evaluare este prezenţa constantă a activităţii excesive în raport cu un context dat şi comparativ cu alţi copii de vârstă şi dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preşcolari impune precauţie în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienţi.

2. Adulţi: persistenţa simptomatologiei din copilărie şi existenţa beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu methylfenidatum la adulţi sau vârstnici. Reapariţia simptomelor specifice după un timp de absenţă impune atenţie la diagnosticul diferenţial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

IV. Tratament

1. Dozare

a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Iniţierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Iniţierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creşterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică.

2. Durată

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcţie de evoluţia simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcţie de evoluţia clinică.

V. Evaluare iniţială

Examen cardiologic (antecedente personale şi familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

VI. Monitorizare

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, şi a informaţiilor primite de la părinţi şi supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică şi psihică, statusul cardiac şi neurologic, greutatea şi eventualele interacţiuni medicamentoase.

VII. Criterii de excludere

- Intoleranţă (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- Absenţa sau insuficienţa răspunsului terapeutic
- Lipsa complianţei terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetinum

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică şi psihiatrie adulţi.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 224, cod (N0026G): DCI ROTIGOTINUM

I. Indicaţii

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor şi simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluţie şi în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant şi apar fluctuaţii ale efectului terapeutic (fluctuaţii apărute către sfârşitul intervalului dintre doze sau fluctuaţii de tip "on-off").

II. Doze şi mod de administrare

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plasturele trebuie aplicat aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi. Plasturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore şi va fi înlocuit ulterior cu un nou plasture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obişnuită sau dacă acesta se dezlipeşte, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu incipient:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 8 mg/24 ore.
- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament şi este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienţii cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuaţii:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va creşte în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăşi însă doza maximă de 16 mg/24 ore.
- La unii pacienţi poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienţilor, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament şi este de 8 mg/24 ore, până la o doză maximă de 16 mg/24 ore.

Pentru dozele mai mari de 8 mg/24 ore, se pot utiliza mai mulţi plasturi pentru obţinerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obţinută prin asocierea unui plasture de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

III. Prescriptori
Iniţierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 225, cod (N002F): DCI MILNACIPRANUM

Forme farmaceutice cu administrare orală
I. TULBURAREA DEPRESIVĂ RECURENTĂ este o psihoză afectivă caracterizată prin episoade depresive de diferite intensităţi despărţite de intervale libere, cu evoluţie cronică pe toată durata vieţii.
II. Stadii: episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor şi intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menţine simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate uşoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte şi comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecţiunii şi evoluţia acesteia se poate extinde la vârsta a treia.
III. Criteriile de includere sunt cele din ICD-10.
IV. Tratamentul episodului depresiv durează cel puţin 6 luni şi se individualizează în funcţie de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică existentă:
- Episodul depresiv uşor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociaţie cu anxiolitice şi corectori ai somnului, asigurându-se şi o stabilizare afectivă cu lamotriginum sau acidum valproicum + săruri.
- Episodul depresiv sever implică risc suicidar, simptome psihotice sau stupor toate aceste variante implică tratament în spital cu supraveghere atentă. Tratamentul de obicei este în combinaţie: un antipsihotic atipic cu indicaţie în tratamentul depresiei şi Milnacipramum, putând fi asociat şi un timostabilizator care să prevină recăderea depresivă (lamotriginum sau acidum valproicum+ săruri).
- Intervalul dintre episoade (tratamentul pe termen lung) se tratează fie cu un timostabilizator sau Milnacipramum în monoterapie, fie combinaţie timostabilizator şi Milnacipramum, fie timostabilizator şi Milnacipramum alături de un antipsihotic atipic dacă starea evolutivă o impune.
V. Monitorizarea tratamentului se face prin control lunar cu evaluarea simptomatologiei cu adaptarea dozelor în funcţie de necesităţi şi monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situaţiile de comorbiditate somatică.
VI. Schimbarea tratamentului (criterii de excludere) se face în funcţie de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepresivului cu: Citalopramum, Duloxetinum, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse şi de complianţa terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcţie de caracteristicile episodului, particularităţile pacientului şi comorbiditatea somatică asociată.
VII. Reluarea tratamentului se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.
ALTE INDICAŢII TERAPEUTICE: Episodul depresiv (F.32), Depresia din tulburarea afectivă bipolară, Depresia din tulburarea schizo-afectivă, Episodul schizo-depresiv, Depresia asociată altor tulburări psihotice, Depresia organică, Depresia din alcoolism.
VIII. Prescriptori: medicii psihiatri.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 226, cod (N003F): DCI OLANZAPINUM

I. Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a
II. Forme farmaceutice:
Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
Forma orală
a. Principale
• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt (**319, 320**).
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
• **314** - Tulburări delirante persistente
• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii
• **317** - Tulburare schizo-afectivă
• **320** - Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)
• **321** - Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)
• **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)
• **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)
• **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)
• **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)
Formă parenterală cu eliberare imediată
• Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**)
Formă parenterală cu eliberare prelungită
• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 20 mg/zi (forma orală), 300 - 600 mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalenţă recomandate.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară.
La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual; Profil lipidic: iniţiere, la 3 luni şi apoi anual.
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică
Continuare:
• Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
• Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecţie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 227, cod (N004F): DCI RISPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a
II. Forme farmaceutice:
Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forme orale

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demenţa moderată până la severă (**368, 299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor şi alte tulburări de comportament şi emoţionale apărând, de obicei, în perioada copilăriei şi adolescenţei (**354**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburare schizo-afectivă

• **318** - Alte tulburări psihotice neorganice

• **321** - Tulburare depresivă majoră (adjuvant)

• **325** - Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

• **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

• **338** - Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)

• **302** - Delirium (adjuvant, pe termen scurt)

• **307, 309** - Tulburări mentale şi de comportament datorate consumului de substanţe (opiacee, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanţe)

• **343, 344, 345, 346** - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivităţii persistente la copii peste 5 ani şi adolescenţi - maxim 6 săptămâni)

• **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 5 ani şi adolescenţi)

Forma parenterală cu eliberare prelungită

a. Principale

• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• Tratamentul de întreţinere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 4 - 8 mg/zi, maxim 16 mg/zi (forma orală); 25 - 37,5 mg/2 săptămâni, maxim 50 mg/2 săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).

- Copii şi adolescenţi cu greutatea < 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.

- Copii şi adolescenţi cu greutatea ≥ 50 kg. Doza iniţială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică

Continuare:

• Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

• Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 228, cod (N005F): DCI QUETIAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată şi prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma cu eliberare imediată

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**)

Forma cu eliberare prelungită

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi depresiv (**319, 320**), tulburare depresivă majoră - adjuvant (**321**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburare schizo-afectivă

• **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)

• **325** - Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

• **338** - Tulburări de personalitate (adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 800 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicaţia din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 229, cod (N006F): DCI AMISULPRIDUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**) şi depresia cu simptome psihotice (**321**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburări schizo-afective

IV. Tratament:

Dozare:

- Simptome pozitive: doza zilnică recomandată 400 - 800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.

- Simptome negative: doza zilnică recomandată 50 - 300 mg/zi, maxim 300 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

• Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal şi episodul mixt.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

• **314** - Tulburări delirante persistente

• **315** - Tulburări psihotice acute şi tranzitorii

• **317** - Tulburarea schizo-afectivă

• **321** - Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

• **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)

• **338** - Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt şi după excluderea altor opţiuni terapeutice)

• **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilităţii asociate TSA - hetero- şi autoagresivitate, crize de opoziţie, schimbări rapide de dispoziţie - la copii peste 6 ani şi adolescenţi)

• **354** - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

• Stările de agitaţie psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute şi tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

• Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) şi tulburare afectivă bipolară (**320**).

IV. Tratament:

Dozare:

- Adulţi. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Iniţierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcţie de evoluţia clinică şi evaluarea interacţiunilor medicamentoase:

a. O injecţie de 200 - 400 mg şi continuarea tratamentului oral cu aripiprazol 10 - 20 mg timp de 14 zile, apoi o injecţie de 300 - 400 mg/lună în funcţie de evoluţia clinică

b. Două injecţii de 200 - 400 mg în locuri de injectare diferite împreună cu o doză orală unică de aripiprazol 20 mg, apoi o injecţie de 300 - 400 mg/lună în funcţie de evoluţia clinică

- Copii şi adolescenţi. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:

1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

VII. Prescriptori:

Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

- Pentru formele parenterale - medic din specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 231, cod (N008F): DCI CITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**) şi tulburarea de panică (**325**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)

- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)

- **322** - Tulburarea depresivă persistentă

- **325** - Tulburarea de anxietate socială

- **325** - Tulburarea de anxietate generalizată

- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă

IV. Tratament:

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 20 - 40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 232, cod (N009F): DCI ESCITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive SSRI
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburări de panică (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea obsesiv-compulsivă (**326**).
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauţie)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 233, cod (N010F): DCI TRAZODONUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive
II. Forme farmaceutice:
Administrare orală cu eliberare prelungită
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitaţiei la vârstnici cu demenţă (**368, 299**) şi insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **325** - Tulburări fobic-anxioase
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 50 - 150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
Medicul de familie poate iniţia tratamentul în cazul episodului depresiv uşor, tulburărilor de anxietate uşoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligaţia de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică şi terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 234, cod (N011F): DCI TIANEPTINUM

I. Clasa de medicamente:
Alte antidepresive
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**).
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres (linia a treia)
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 12,5 - 37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, ECG, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o

perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 235, cod (N012F): DCI LAMOTRIGINUM

I. Clasa de medicamente:
Antiepileptice/Timostabilizatoare
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii
Neurologice
a. Principale
- Epilepsia copilului, adultului
- Pacienţi peste 18 ani
- Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluţie bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât şi în epilepsia rezistentă la medicaţie în combinaţii terapeutice. De asemenea. poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinaţii terapeutice.
b. Secundare
- Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absenţe), unde este a treia alegere după etosuximid şi valproat.
- Se recomandă prudenţă în crizele mioclonice care pot fi agravate.
Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **312** - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienţi)
- **320** - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie şi adjuvant)
IV. Tratament:
Dozare:
Pentru indicaţiile neurologice:
- Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecţionate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicaţie. 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 300 - 500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.
Pentru indicaţiile psihiatrice:
- Doza zilnică recomandată 100 - 200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Iniţierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficace.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 236, cod (N013F): DCI VENLAFAXINUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive SNRI
II. Forme farmaceutice:
Orale cu eliberare imediată şi prelungită
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**) şi tulburarea de panică (**325**).
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburare depresivă persistentă
- **326** - Tulburare obsesiv-compulsivă
- **327** - Tulburare post-traumatică de stres
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 75 - 225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, tensiune arterială, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 237, cod (N014F): DCI DULOXETINUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive SNRI
II. Forme farmaceutice:
Orale
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **322** - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidităţi somatice
- **325** - Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)
- **326** - Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)
- **327** - Tulburarea post-traumatică de stres
- **329** - Tulburarea de somatizare

IV. Tratament:
Dozare:
- Doza zilnică recomandată 30 - 60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
1 - 3 luni
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie şi/sau diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice şi/sau cu competenţă/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 238, cod (N015F): DCI FLUPENTIXOLUM

Forme farmaceutice: parenterale
I. Indicaţii:
Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani
II. Doze:
20 mg la 10 - 14 zile
III. Criterii de includere:
Diagnostic ICD 10
IV. Monitorizare:
Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
V. Evaluare:
1 - 2 luni
VI. Prescriptori:
Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 239, cod (N016F): DCI CLOZAPINUM

I. Clasa de medicamente:
Antipsihotice de generaţia a 2-a
II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală
III. Indicaţii (conform codurilor ICD-10)
a. Principale
- **312** - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)
- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opţiuni terapeutice au eşuat)
b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- **320** - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenţie)
IV. Tratament:
Dozare:
- Doza recomandată 200 - 450 mg/zi, maxim 900 mg/zi. Titrare treptată de la 12,5 - 25 mg/zi. Creşterea şi scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat şi cu prudenţă.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
V. Monitorizare:
- La iniţiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferinţă abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se iniţiază de preferinţă în spital.
- La fiecare consultaţie: toleranţă, eficacitate, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.
VI. Evaluare:
- Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual
- Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1 an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic
- Uree, electroliţi, transaminaze: iniţial şi anual.
- Glicemie: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni
- Profil lipidic: iniţial, la 3 luni în primul an, apoi anual
- ECG: iniţial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitaţii) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.
VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)
Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 240, cod (N017F): DCI SERTINDOLUM

Forme farmaceutice: orale
I. Indicaţii:
Schizofrenie la pacienţii cu vârsta peste 18 ani
II. Doze:
4 - 20 mg/zi
III. Criterii de includere:
Diagnostic ICD 10
IV. Monitorizare:
Toleranţă, eficacitate, EKG, electroliţi, teste coagulare
V. Evaluare:
1 - 2 luni
VI. Prescriptori:
Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 241, cod (N018F): DCI ZIPRASIDONUM

Forme farmaceutice: orale şi parenterale
I. Indicaţii:
Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienţii cu vârsta peste 18 ani
II. Doze:
40 - 160 mg/zi
III. Criterii de includere:
Diagnostic ICD 10
IV. Monitorizare:

Toleranţă, eficacitate, EKG
V. Evaluare:
1 - 2 luni
VI. Prescriptori:
Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 242, cod (N019F): DCI ZUCLOPENTHIXOLUM

A. Forme farmaceutice: orale şi parenterale cu eliberare imediată
I. Indicaţii:
Schizofrenie, alte psihoze la pacienţii cu vârsta peste 18 ani
II. Doze:
- **Forme orale:** 20 - 75 mg/zi (maximum 40 mg pentru o administrare)
- **Forme parenterale:** maximum 400 mg doză cumulate pe o lună de tratament iniţial al psihozelor acute.
III. Criterii de includere:
Diagnostic ICD 10
IV. Monitorizare:
Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
V. Evaluare:
Lunar
VI. Prescriptori:
Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie sau medic de familie, care poate continua prescrierea pentru o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale transmise de medicul în specialitatea psihiatrie.
B. Forme farmaceutice parenterale cu eliberare prelungită
I. Indicaţii:
Tratament de întreţinere la pacienţi adulţi cu schizofrenie şi alte psihoze
II. Doze:
200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menţinerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.
III. Criterii de includere:
Diagnostic ICD 10
IV. Monitorizare:
Toleranţă, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie
V. Evaluare:
Lunar
VI. Prescriptori:
Iniţiere: medic în specialitatea psihiatrie.
Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 243, cod (N020G): DCI DONEPEZILUM

I. Stadializarea afecţiunii
a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.
c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, donepezilum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).
II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)
- pacienţi cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demenţă, demenţă vasculară, demenţă mixtă, demenţă din boala difuză cu corpi Lewy, demenţă asociată bolii Parkinson
- pacienţi cu cel puţin una dintre următoarele modificări: - scor </= 26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor </= 5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg
III. Tratament: Medicaţie specifică substratului lezional
Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală. Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică, Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

DCI	Doza iniţială	Doza ţintă
Donepezilum	2,5 - 5 mg/zi	10 mg o dată/zi (doză unică)

Creşterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.
IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează
- Toleranţa
- MMSE
- Simptomatologie noncognitivă
- Evaluarea stării somatice
V. Criterii de excludere
- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncomplianţă terapeutică
- comorbiditatea somatică
Înlocuirea preparatului se va face cu: Galantaminum, Memantinum, Rivastigminum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.
VI. Reluarea tratamentului
Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).
VII. Prescriptori:
Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 244, cod (N021G): DCI RIVASTIGMINUM

I. Stadializarea afecţiunii Alzheimer:
a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):
- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.
b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.
c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, rivastigminum este indicat ca terapie de linia 1 (dovezi de tip IA).
II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)
- Pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la

moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiţii de scădere a dozelor)

a) forme farmaceutice cu administrare orală

- Doza iniţială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate creşte la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea, creşteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg şi apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranţă bună a dozei curente şi pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacţii adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacţiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.
- Doza de întreţinere eficace este 6 - 12 mg în 2 prize/zi.

b) forme farmaceutice cu administrare percutană - plasturi transdermici

- Prima dată trebuie aplicat plasturele care eliberează 4,6 mg în 24 de ore, iar dacă această doză mai mică este bine tolerată, după cel puţin patru săptămâni se măreşte doza la 9,5 mg/24 de ore. Doza de 9,5 mg/24 de ore trebuie utilizată atât timp cât pacientul prezintă beneficii terapeutice. După şase luni de tratament cu doza de 9,5 mg/24 de ore, medicul poate mări doza la 13,3 mg/24 de ore dacă starea de sănătate a pacientului se înrăutăţeşte. Se poate trece şi de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.
- Terapia se continuă atâta timp cât există evidenţele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreţinere nu apar atenuări ale simptomelor de demenţă, tratamentul se va întrerupe.
- Pentru forma uşoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicaţia de primă alegere.
- Pentru forma moderat severă de demenţă în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranţă sau lipsă de răspuns la memantina.
- Pentru formele moderat severe de demenţă, terapia combinată cu memantina şi inhibitori de colinesterază beneficiază de un grad de recomandare de nivel A.
- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.
- În caz de apariţie a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeaşi clasă.

IV. Monitorizarea tratamentului

În general pacientul va fi reexaminat periodic în acord cu decizia medicului curant, cu posibilitatea de a reveni la evaluare în cazul iniţierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

V. Criterii de excludere

- nonrespondenţă la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncompliantă terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia, individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 245, cod (N022G): DCI GALANTAMINUM

I. Stadializarea afecţiunii

a) Există trei stadii ale demenţei din boala Alzheimer (sindromul demenţial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli şi nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică şi clinică) clasificate după scorurile obţinute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme uşoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE </= 10.

b) În cazul demenţelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleaşi ca pentru demenţa din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenţei de intensitate uşoară până la moderată sau severă din boala Parkinson şi boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de linia 1, dar cu dovezi de tip IC faţă de rivastigminum şi donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenţie.

II. **Criterii de includere** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- pacienţi adulţi şi vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demenţă forma uşoară până la moderat severă, demenţă mixtă (boala Alzheimer, forma uşoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).
- pacienţi adulţi şi vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme uşoare până la moderat/severe de demenţă. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

III. **Tratament:** Medicaţie specifică substratului lezional (v. mai sus).

- Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală
- Dozele indicate sunt de 8 - 24 mg/zi, doza medie fiind de 16 mg/zi
- Doza se individualizează în funcţie de respondenţa terapeutică

IV. **Monitorizarea tratamentului** - Parametrii care se evaluează

- Starea clinică MMSE
- Evaluarea stării somatice

V. Criterii de excludere

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranţă la preparat (hipersensibilitate, reacţii adverse)
- noncompliantă terapeutică
- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensarizează pacientul în funcţie de particularităţile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă şi de medicaţia specifică acesteia individualizând tratamentul.

VI. Reluarea tratamentului

Administrarea acestei clase de medicamente reprezintă o modalitate de tratament de tip continuu până la deciderea întreruperii terapiei (de obicei în fază terminală).

VII. Prescriptori:

Medicii psihiatri, neurologi, geriatri iniţiază tratamentul, care poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 246, cod (N024G): DCI RILUZOLUM

În prezent singurul medicament înregistrat şi aprobat în tratamentul pacienţilor cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluţiei afecţiunii.

I. Indicaţii ale tratamentului:

- toţi pacienţii cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)
- excluderea altor afecţiuni de tip SLA-like

II. Criteriile de diagnostic El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central şi neuron motor periferic în cel puţin 3 regiuni diferite

- Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susţin diagnosticul
- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutaţie genetică patogenică
- Semne de neuron motor şi neuron motor periferic în două regiuni cu unele semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

2. Forma clinică probabilă de SLA:
- Semne de neuron motor central în una sau mai multe regiuni şi semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puţin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:
- Semne de neuron motor central şi periferic într-o regiune sau
- Semne de neuron motor central în cel puţin 2 regiuni sau
- Semne de neuron motor central şi periferic în 2 regiuni dar semne de neuron motor central rostral de semnele de neuron motor periferic

III. Doza de administrare este de 50 mg de 2 ori pe zi

Toţi pacienţii sub tratament trebuie monitorizaţi periodic astfel:
- La debutul bolii trebuie monitorizate funcţia hepatică, hemoleucograma şi evoluţia clinică a pacienţilor cu SLA
- Ulterior supravegherea clinică şi testele biologice (hepatice şi hematologice) trebuie repetate trimestrial

IV. Prescriere:

1. Diagnosticul pozitiv de SLA şi iniţierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialişti/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărui evidenţă se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripţia medicală lunară pentru pacientul respectiv şi va supraveghea evoluţia clinică a bolnavului, atât în ceea ce priveşte evoluţia bolii de bază cât şi eventuala apariţie a unor reacţii secundare la tratament, situaţie în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidenţa pacienţilor incluşi în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut iniţierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidenţa acestor bolnavi) cât şi de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie şi supravegheazâ medical permanent pacienţii respectivi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 247, cod (N026F): DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ

Indicaţii

I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL

• **Faza de iniţiere:**
- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v în perfuzie
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea AVC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament, a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL

• **Faza de iniţiere:**
- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Faza de neuroreabilitare (cronică):** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie
- Durata: 10 - 20 zile consecutiv/lună, lunar în primul an de la producerea TCC, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

III. TULBURARE NEUROCOGNITIVĂ (VASCULARĂ, NEURODEGENERATIVĂ de tip Alzheimer, MIXTĂ)

a. Tulburare neurocognitivă majoră

• **Iniţiere:**
- 10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluţie standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.
- Durata: 10 - 20 de zile.

• **Întreţinere:** Tratament cronic intermitent în cure de 10 - 20 de zile
- 10 - 30 ml/zi, i.m. sau i.v. în perfuzie
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între perioadele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

b. Tulburare neurocognitivă minoră
- 10 ml/zi, i.m. sau i.v.
- Durata: 10 - 20 de zile consecutiv/lună, lunar, atâta timp cât se constată ameliorarea simptomatologiei, apoi se pot administra pe termen îndelungat cu respectarea între curele de tratament a perioadelor fără tratament cu o durată minimă egală cu cea a curei precedente; după primul an curele pot fi reduse astfel, funcţie de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

Prescriptori

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie iniţiază tratamentul care poate fi continuat şi de către medicii de familie în doza şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generaţia a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Formă orală cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni şi formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la şase luni.

III. Indicaţii (**conform codurilor ICD-10**)

1. Forma orală

a. Principale
- Tratamentul episodic şi de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenţie, dacă tratamentul de primă intenţie nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condiţiile unei justificări clinice riguroase şi pe durată scurtă de timp)
- Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal şi episodul mixt **(319, 320)**

2. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună
- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulţi.

3. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 3 luni şi forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 6 luni.
- Tratamentul de întreţinere din schizofrenie (**312**)

IV. Tratament:
1. Doze recomandate:
a. Forma orală: 6-9 mg/zi, maxim 12 mg/zi
b. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată pe lună: 25 - 100 mg/lună, maxim 150 mg/lună
Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniţia, de preferinţă, pacienţilor stabilizaţi cu paliperidonă sau risperidonă oral, respectiv risperidonă injectabilă cu acţiune prelungită, conform schemelor de echivalenţă recomandate.
c. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 3 luni: 175 - 350 mg/la 3 luni, maxim 525 mg/ la 3 luni
Forma parenterală cu administrare o dată la 3 luni se poate iniţia doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare o dată pe lună (minim 4 luni şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.
d. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 6 luni): 700 - 1000 mg/ la 6 luni
Forma parenterală cu administrare o dată la 6 luni poate fi iniţiată doar pacienţilor la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (minim 4 luni consecutive şi minim 2 luni fără modificări de doză) sau tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare la 3 luni (minim un ciclu de injecţii şi care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalenţă recomandate.
Durată:
În funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:
Eficacitate, toleranţă, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidităţi, interacţiuni medicamentoase, contraindicaţii.

VI. Evaluare:
Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: iniţial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: iniţial, la 3 luni şi apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:
Iniţiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).
Continuare:
- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 249, cod (N032G): DCI PREGABALINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:
- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice şi centrale la adulţi;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienţii cu infecţie HIV (determinată de HIV şi/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

II. Doze şi mod de administrare
Doza variază între 150 şi 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se iniţiază cu 150 mg pe zi. În funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile şi, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

III. Atenţionări şi precauţii speciale
1. Administrarea la pacienţi cu insuficienţă renală: Reducerea dozei la pacienţii cu afectarea funcţiei renale trebuie individualizată în concordanţă cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficace din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienţii hemodializaţi, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcţiei renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de şedinţă de hemodializă (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcţiei renale

Clearance-ul creatininei (CL_{cr}) (ml/min)	Doza totala de pregabalin*)		Regimul de dozare
	Doza de iniţiere (mg/zi)	Doza maximă (mg/zi)	
≥ 60	150	600	BID sau TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID sau TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	O dată pe zi sau BID
< 15	25	75	O dată pe zi
Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)			
	25	100	Doză unică**)

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize.
*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcţie de regimul de administrare, exprimat în mg/doză.
**) Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienţi cu insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică
3. Administrare la copii şi adolescenţi: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani şi adolescenţilor (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranţa şi eficacitatea sunt insuficiente
4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienţii vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcţiei renale

IV. Reacţii adverse
Cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost ameţeală şi somnolenţă. Reacţiile adverse au fost, de obicei, de intensitate uşoară până la moderată.

V. Criterii de limitare a tratamentului:
Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, şi care să susţină monoterapia cu pregabalin.
În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienţi diabetici care au câştigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicaţiei hipoglicemiante.
Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinului de către femeile gravide.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 250, cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM

INDICAŢII: Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienţii cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:
• Pacienţii cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:
• Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienţi.
• Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
• Insuficienţă hepatică şi/sau renală
3. Doze şi mod de administrare:
• Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
• Iniţierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puţin **3 săptămâni**, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Iniţierea se va face în spital, cel puţin atunci când se decide iniţierea la vârsta sub 3 ani. Se începe cu 20 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30 mg/kg/zi pentru 1 săptămână.
Următoarele creşteri de doză sunt dependente de vârstă:
- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;
- copiii cu vârsta 6 - 12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/zi în 4 săptămâni;
- copiii şi adolescenţii > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, iar doza optimă se atinge pe baza judecăţii clinice a medicului prescriptor.
• Studiile clinice nu furnizează date care să susţină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
• Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani şi peste, diagnosticaţi cu EMIS (Sindrom Dravet).
• Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale. La această grupă de pacienţi cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie iniţiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.
• Nu există suficiente date de eficacitate şi siguranţa privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La aceşti copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.
• Pacienţi cu vârsta >/= 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulţi pentru a confirma menţinerea efectului la această populaţie. Tratamentul trebuie continuat la adulţi pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
• Capsula trebuie înghiţită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.
• Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).
• Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente şi băuturi care conţin cafeină sau teofilină.
4. Efectuarea investigaţiilor la pacienţii care primesc stiripentol
• **La iniţiere** se evaluează hemograma, funcţia hepatică şi renală (transaminaze, uree, creatinină). Dacă acestea sunt în limite normale se iniţiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreţinere, aceste investigaţii se efectuează **săptămânal**. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcţie de reacţia clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente.
• **Evaluări în dinamică** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma şi testarea funcţiei hepatice.
5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului
• Monitorizarea se va face în prima lună - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi odată la 3 - 6 luni de către medicul curant al pacientului.
• Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol
Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potenţialele interacţiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor şi schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienţei clinice.
- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a iniţiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg pe zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creşteri ale valorilor concentraţiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam şi, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariţiei semnelor clinice de reacţii adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolenţă, hipotonie şi iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.
- **Valproat.** Posibilitatea interacţiunii metabolice dintre stiripentol şi valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând raţiunile de siguranţă clinică. În studiile pivot, în cazul apariţiei de reacţii adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.
• Se recomandă precauţie când se combină stiripentolul cu alte substanţe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 şi CYP3A4.
• La concentraţii terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4): se pot anticipa interacţiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice şi la amplificarea reacţiilor adverse.
• Se va acţiona cu precauţie atunci când circumstanţele clinice impun asocierea cu substanţe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariţie al reacţiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice sau a reacţiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.
• Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe.
• Datele despre potenţialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment şi pentru alimente şi produse nutritive cu conţinut semnificativ de cafeină şi teofilină).
• Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentraţiile plasmatice care se obţin clinic, în cazul substanţelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.
• Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):
- Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităţilor (inhibiţia eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).
- Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor/pusee subite de aritmie.
- Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentraţii sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).
- Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacţii adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).
• Asocieri care impun prudenţă:
- Midazolam, triazolam, alprazolam: concentraţii plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.
- Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.
- Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.
- Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat şi a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.
- Levetiracetam: nu se anticipează interacţiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol şi levetiracetam.
• forma pulbere pentru suspensie orală are o concentraţie Cmax uşor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate.
6. Monitorizarea răspunsului la tratament:
• Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenţei convulsiilor clonice (sau tonicoclonice), comparativ cu perioada de referinţă.
• Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 3 ani, aflaţi în tratament cu stiripentol
7. Criterii de întrerupere a tratamentului:
• Lipsa eficacităţii clinice
• Reacţii adverse severe sau contraindicaţii
• Lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare

• În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcţionale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam şi valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice şi riscurile potenţiale.

8. Reluare tratament (condiţii): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescriptori:

STIRIPENTOL poate fi **iniţiat** numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la sugari şi copii, respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experienţă în diagnosticul şi controlul terapeutic al epilepsiei la adulţi. Prescrierea poate fi continuată şi de medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a iniţiat tratamentul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM

I. Indicaţie: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parţiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienţii epileptici, adulţi şi copii, începând cu vârsta de 2 ani

II. Criterii de includere în tratament

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulţi şi adolescenţi începând cu vârsta de 2 ani

2. Se va lua în considerare la pacienţii care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacţii adverse

III. Tratament

1. **Condiţionare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, soluţie orală 10 mg/ml

2. Doza terapeutică

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică şi concentraţia cele mai adecvate, în funcţie de greutatea corporală şi dozaj. Se recomandă părinţilor şi îngrijitorului să administreze Briviact soluţie orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.

Adulţi Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcţie de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacţiile adverse potenţiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineaţa şi una seara. În funcţie de răspunsul şi tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult

Doza de iniţiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la doze de 100 mg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreţinere recomandată este de 100 mg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi şi 200 mg/zi.

Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală între 20 kg şi mai puţin de 50 kg

Doza de iniţiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreţinere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi şi 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg şi mai puţin de 20 kg

Doza de iniţiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, iniţiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreţinere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi şi 5 mg/kg/zi.

Dozele recomandate pentru adulţi, adolescenţi şi copii începând cu vârsta de 2 ani sunt rezumate în tabelul următor. Doza trebuie administrată în două prize egale, la interval de aproximativ 12 ore.

Doza iniţială recomandată	Doza de întreţinere recomandată	Intervalul de doze terapeutice*)
Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste şi adulţi		
50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**)	100 mg/zi	50 - 200 mg/zi
Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală între 20 kg şi mai puţin de 50 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**)	2 mg/kg/zi	1 - 4 mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg şi mai puţin de 20 kg		
1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**)	2,5 mg/kg/zi	1 - 5 mg/kg/zi

*) În funcţie de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficace.

**) În funcţie de evaluarea necesităţii controlului crizelor efectuate de către medic.

În situaţia în care se utilizează soluţia orală, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.

Medicaţia poate fi instituită în doze terapeutice de la iniţiere luând în considerare tolerabilitatea şi vor fi ajustate conform cu particularităţile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potenţiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienţilor să ia o doză imediat ce îşi aduc aminte şi să ia doza următoare la ora obişnuită dimineaţa sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentraţiei plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate şi se poate preveni apariţia crizelor favorizate de întreruperea temporară.

IV. Atenţionări şi precauţii special pentru utilizare

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcţie de frecvenţa acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente (> 10%): ameţeală, somnolenţă;

- frecvente (> 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greaţă, vărsături, constipaţie, infecţii respiratorii superioare, tuse, gripă;

- mai puţin frecvente (> 1/1000, < 1%): neutropenie, ideaţie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitaţie.

Populaţii speciale:

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze

- Insuficienţa renală: nu sunt necesare ajustări de doză Insuficienţă hepatică: Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienţii adulţi cu afecţiune hepatică cronică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienţii copii şi adolescenţi cu insuficienţă hepatică.

Vârsta şi greutatea corporală	Doza iniţială recomandată	Doza zilnică maximă recomandată
Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste şi adulţi	50 mg/zi	150 mg/zi
Adolescenţi şi copii cu greutatea corporală între 20 kg şi mai puţin de 50 kg	1 mg/kg/zi 3	mg/kg/zi
Copii cu greutatea corporală între 10 kg şi mai puţin de 20 kg	1 mg/kg/zi	4 mg/kg/zi

- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluţia sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii şi a alăptării.

- Nu sunt date care să susţină un efect asupra fertilităţii.

Precauţii speciale:

Pacienţii trebuie monitorizaţi în scopul identificării semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie avută în vedere iniţierea unui tratament adecvat. Pacienţilor (şi îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariţiei semnelor de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conţin lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate şi soluţia orală de brivaracetam conţin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Soluţia orală conţine 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienţii cu intoleranţă ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Soluţia orală conţine parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacţii alergice (posibil întârziate).

Soluţia orală de brivaracetam conţine propilenglicol (E1520).

Capacitatea de a conduce autovehicule şi de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienţii care dezvoltă somnolenţă, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acţiunea asupra SNC. Aceştia sunt sfătuiţi să evite aceste activităţi până la compensarea acestor efecte.

Interacţiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam faţă de placebo la pacienţii trataţi concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranţă sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcţiei psihomotorii, atenţiei şi memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacţiuni farmacocinetice:

Concentraţiile plasmatice de brivaracetam pot creşte la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacţiuni mediate de CYP2C19 cu relevanţă clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienţii care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

Interacţiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam Concentraţiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatice (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alţi inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie iniţiat şi încheiat cu precauţie.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente Riscul de interacţiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lanzoprazole, omeprazol, diazepam).

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Nu există indicaţie pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

2. La momentul actual nu există indicaţie pentru monitorizarea nivelului plasmatic

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Pentru pacienţii cu vârsta de 16 ani şi peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienţii cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivacetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienţii cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienţii cu o greutate corporală de 50 kg sau mai mult).

După 1 săptămână de tratament cu 50 mg/zi, se recomandă o săptămână finală de tratament la o doză de 20 mg/zi.

VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulţi sau neurologi pediatri şi poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienţii vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulţi sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM

I. INDICAŢII

Neuropatia Optică Ereditară Leber - pentru pacienţii cu testul genetic confirmat pozitiv care prezintă semne şi simptome de boala Leber.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Idebenonum este indicat atunci când pacientul, la testarea genetică, prezintă o mutaţie punctuală la nivelul ADN-ului mitocondrial. În 90% din cazuri sunt incriminate cel puţin una dintre cele trei mutaţii majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina apariţia semnelor clinice de boală, iar în 10% din cazuri pot apărea alte mutaţii minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial. Pe lângă faptul că testul genetic trebuie să fie pozitiv, pacientul trebuie să prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu condiţia ca debutul simptomatologiei să fie sub 60 luni la momentul iniţierii terapiei):

a. Apariţia nedureroasă, în general subacută/acută a scăderii acuităţii vizuale la nivel central/centrocaecal;

b. Prezenţa unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienţi), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8 - 12 săptămâni de la afectarea primului ochi:

c. Scăderea acuităţii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienţi);

d. Alterarea percepţiei culorilor (discromatopsie), în special pe axa roşu-verde;

e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15 - 30 zile de tratament;

f. Apariţia unui pseudoedem la nivelul discului optic şi fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) şi axonilor lor.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

a. Pacienţii la care debutul simptomatologiei a avut loc în urma cu mai mult de 60 luni.

b. Pacienţii care suferă de alte neuropatii sau afecţiuni oculare degenerative care determină scăderea severă a acuităţii vizuale: nevrita optică, atrofia optică dominantă, neuropatie toxică sau nutriţională, glaucom.

IV. METODE DE DIAGNOSTIC

a. Anamneza amănunţită (mutaţiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie maternă, fără contribuţie paternă; femeile au o şansă semnificativ mai mică de a dezvolta forma clinică a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtătoarele uneia dintre mutaţiile genetice antemenţionate, în timp ce bărbaţii au o posibilitate de 5 ori mai mare de a dezvolta o formă clinică a bolii, în special în intervalul de vârstă 15 - 35 ani; manifestările clinice ale bolii Leber pot fi declanşate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoza B, tuberculostatice, stress fizic şi emoţional)

b. Testarea acuităţii vizuale - scăderea acuităţii vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienţi).

c. Câmpul vizual - scotom central sau centrocecal;

d. Examenul fundului de ochi - în faza acută pot apărea tortuozităţi vasculare şi inflamaţia (fără extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamaţia, urmată de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evoluţie caracteristică inferior-temporală spre inferior-nazală;

e. **Testul genetic (standardul de aur în diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetică pozitivă prin apariţia unei mutaţii punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (în 90% din cazuri sunt prezente mutaţiile majore, 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar în 10% din cazuri alte mutaţii minore).

V. TRATAMENT

a. Doze: Idebenona se administrează oral, doza zilnică recomandată fiind de 900 mg idebenonum pe zi - 300 mg X 3/zi.

b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni în primele 6 luni de tratament,

Monitorizarea constă în examinarea acuităţii vizuale, a câmpului vizual şi a percepţiei culorilor.

Monitorizarea tratamentului este necesară pentru:

- determinarea răspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorării acuităţii vizuale;

- evaluarea continuării ameliorării acuităţii vizuale (creşterea numărului de rânduri pe care pacientul e capabil să le citească între două evaluări succesive),

- confirmarea stabilizării bolii prin obţinerea aceloraşi rezultate între două evaluări succesive.

În situaţia în care, după primele şase luni de tratament, se confirmă răspunsul terapeutic, monitorizarea se continuă o dată la 6 luni.

c. Contraindicaţii: hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii săi.

d. Reacţii adverse: Idebenona are o bună tolerabilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind uşoare sau moderate ca intensitate (care nu necesită, în general, întreruperea tratamentului). De asemenea, nu s-au semnalat cazuri de supradoză.

VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE.

În vederea evaluării răspunsului la tratament se utilizează următoarele criterii:

- **recuperarea clinică relevantă (RCR)** care presupune îmbunătăţirea acuităţii vizuale cu cel puţin 10 litere (2 rânduri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienţii care au AV logMAR 1.0 sau sub, dar încă pot distinge ultimul rând de caractere, sau 5 litere (primul rând pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienţii care se aflau în imposibilitatea de a distinge cel mai mare rând de caractere;

- **stabilizare clinică relevantă (SCR)** este un parametru important mai ales pentru cei care au fost diagnosticaţi precoce şi care au încă o vedere reziduală bună (în momentul iniţierii tratamentului) şi constă în menţinerea vederii la acest nivel (acuitate vizuală sub logMAR 1.0).

VII. CRITERII DE CONTINUARE A TRATAMENTULUI.

Se administrează Idebenona în doză zilnică de 900 mg/zi până când se observă un răspuns terapeutic, pentru o perioadă de maxim 24 de luni. Se fac evaluări la fiecare 6 luni pentru a stabili momentul apariţiei răspunsului CRR (recuperare clinică relevantă).

a. Dacă răspunsul nu apare la primele evaluări, se poate continua tratamentul până la maxim 24 luni când medicul de specialitate oftalmolog va face o nouă evaluare clinică. Dacă la evaluarea de 24 luni de tratament nu se observă nici un răspuns (în termeni de recuperare acuitate vizuală), terapia se opreşte, pentru că este foarte puţin probabil ca pacientul să mai răspundă.

b. Dacă pacientul răspunde (apare răspuns favorabil în termeni de recuperare acuitate vizuală) mai devreme (la 6, 12 sau 18 luni) se continua tratamentul până la faza de platou (aceleaşi valori între două evaluări succesive). Pacientul trebuie să continue tratamentul încă 1 an după faza de platou, pentru stabilizare, fără a depăşi însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

a. Absenţa răspunsului clinic - dacă nu există nici un răspuns în termeni de recuperare a acuităţii vizuale la primele evaluări sau până la maxim 24 luni de la iniţierea terapiei, pacientul poate fi declarat nonrespondent, iar tratamentul trebuie întrerupt.

b. Dacă între două evaluări succesive nu se mai observă nici un beneficiu în termeni de recuperare a acuităţii vizuale (pacientul intră într-o fază de platou a recuperării acuităţii vizuale), tratamentul trebuie continuat încă 1 an şi apoi oprit, dar fără a depăşi însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

c. Manifestarea unei hipersensibilităţi la idebenonă sau la oricare dintre excipienţi.

IX. PRESCRIPTORI.

Medici din specialitatea de oftalmologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

• Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulţi, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viaţa în pericol, cauzată de mutaţii ale codificării genei transtiretina.

• Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutaţii autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracţie minimă produsă de plexul coroid şi retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină şi vitamina A.

• Amiloidoza hATTR este o boală progresivă şi cu evoluţie fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială şi motorie), neuropatie autonomă şi/sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua şi a noua decadă a vieţii.

• Speranţa de viaţă este de obicei între 3 şi 15 ani de la debutul simptomelor, în funcţie de mutaţia TTR şi tabloul clinic. Pacienţii cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranţă de viaţă mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienţilor cu polineuropatie.

I. Indicaţia:

• PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.**

• PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care ţinteşte în mod specific o secvenţă conservată genetic din regiunea 3' fără translaţii a tuturor ARNm ai TTR cu mutaţii şi de tip sălbatic.

• PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulaţie.

• Printr-un proces natural, numit **interferenţa ARN** (ARNi), PATISIRANUM provoacă **degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.**

II. Criterii de includere pentru indicaţie

• **Iniţierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/şi hematologie), prin examen clinic şi de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competenţă oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu)**

• Reducând concentraţiile serice de proteină TTR, tratamentul cu PATISIRANUM determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate şi **orice semne sau simptome oculare datorate deficienţei de vitamina A trebuie evaluate înainte de iniţierea tratamentului cu PATISIRANUM.**

• În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformaţii fetale. Prin urmare, **trebuie exclusă sarcina înainte de a iniţia PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace.**

III. Tratament - Doze, condiţiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de PATISIRANUM este de **300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni**.

Doza se calculează în funcţie de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienţii cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi la pacienţii trataţi cu PATISIRANUM.

Premedicaţie necesară:

Tuturor pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacţii asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puţin 60 minute înainte de iniţierea perfuziei:

• Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
• Paracetamol oral (500 mg)
• Blocant intravenos al H1 (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
• Blocant intravenos al H2 (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicaţiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicaţie cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puţin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM şi să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicaţii pentru a reduce riscul de RAP

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, PATISIRANUM trebuie administrat imediat ce este posibil. Dacă

PATISIRANUM este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată conform schemei iniţiale de tratament a pacientului. Dacă PATISIRANUM este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior

Mod de administrare

PATISIRANUM este destinat administrării intravenoase. PATISIRANUM trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase

Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un **set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni.**

Seturile şi liniile de perfuzie trebuie **să nu conţină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).**

Soluţia diluată de **PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză iniţială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creştere la aproximativ 3 ml/min pentru partea rămasă din perfuzie**. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.

PATISIRANUM trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucţionat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariţiei posibile a infiltraţiei în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanţe nevezicante.

Pacientul trebuie ţinut sub observaţie în timpul perfuziei şi, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ţinut sub observaţie şi ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de PATISIRANUM pentru pacienţii care au tolerat bine cel puţin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării şi recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătăţii.

Durata tratamentului:

• Tratamentul continuă la pacienţii cu indicaţia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului. În studiile clinice care au dus la înregistrarea produsului s-a observat după 9 luni de tratament cu PATISIRANUM oprirea sau inversarea progresiei bolii, semnificative statistic. Aceste rezultate au fost confirmate şi după 18 luni de tratament.

• Concentraţia serică media a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de PATISIRANUM 300 micrograme/kg.; după doze repetate administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentraţiilor serice de TTR după 9 şi 18 luni de tratament au fost de 83% şi respectiv 84%.

• Reducerea concentraţiilor serice de TTR s-a menţinut în cazul administrării continue.

IV. Criterii de excludere din tratament:

• Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii

• Siguranţa şi eficacitatea PATISIRANUM la copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

• Dacă o femeie are intenţia de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM şi suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate şi să fi revenit la normal înainte să se încerce concepţia.

• În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepţia situaţiei în care femeia gravidă prezintă semne de deficienţă de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depăşească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea şi al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficienţă de vitamina A în trimestrul al treilea.

• La pacienţii trataţi cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienţii care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la ≥ 2% dintre pacienţi) ale RAP au fost înroşirea tegumentelor, dorsalgia, greaţa, durerea abdominală, dispneea şi cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţia în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puţin 60 minute înainte de iniţierea perfuziei.

• **În cazul apariţiei unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei şi instituirea tratamentului medical** (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor.

• Administrarea perfuziei de PATISIRANUM **trebuie oprită în cazul unei RAP grave sau cu risc letal.**

• **Unii pacienţi care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicaţii, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**

• Reacţiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienţii trataţi cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) şi reacţiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacţie adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacţie asociată perfuziei (0,7%).

Aparate, sisteme şi organe	Reacţie adversă	Frecvenţa
Infecţii şi infestări	Bronşită	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Rinită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacţie asociată perfuziei	Foarte frecvente
Tulburări acustice şi vestibulare	Vertij	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Dispnee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie	Frecvente
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Eritem	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte frecvente
	Extravazare	Mai puţin frecvent

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

• Cel puţin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (şi, după caz şi de de laborator), în clinică universitară unde s-a iniţiat acest tip de tratament.

• În funcţie de rezultatele la controlul periodic, după cel puţin 6 luni de tratament, în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 1, un pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum şi viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienţii adulţi cu polineuropatie de stadiu 2.

VII Prescriptori

• Tratamentul trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a amiloidozei, într-o clinică universitară de Neurologie şi/sau Hematologie, de către un medic neurolog sau hematolog.

• Tratamentul poate fi continuat şi de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitară prin care se derulează programul, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 254, cod (R001E): DCI ERDOSTEINUM

A. ADULŢI > 40 ANI

I. Definiţia afecţiunii

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene şi parenhimului pulmonar ce determină obstrucţie difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările şi bolile cronice concomitente pot

contribuie la severitatea bolii la anumiţi pacienţi. Diagnosticul de BPOC necesită prezenţa obstrucţiei difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:
- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferenţa dintre cele mai mari două valori ale VEMS şi CV fiind < 150 ml;
- efectuată postbronhodilatator: la 15 - 30 de minute după administrarea a 200 - 400 mcg de salbutamol inhalator;
- care prezintă valoarea raportului VEMS/CV < 0,7.

II. Stadializarea afecţiunii

Stadializarea afecţiunii se face în principal în funcţie de severitatea obstrucţiei bronşice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

Stadiu	VEMS postbronhodilatator (% din valoarea prezisă)
GOLD 1	> 80%
GOLD 2	50 - 79%
GOLD 3	30 - 49%
GOLD 4	< 30%

Alte elemente ce influenţează deciziile terapeutice sunt:
- prezenţa bronşitei cronice definită prin prezenţa tusei şi expectoraţiei în majoritatea zilelor timp de minimum 3 luni pe an, minimum 2 ani consecutiv;
- numărul de exacerbări severe, definite prin agravări acute ale simptomelor (i.e. dispnee, tuse, expectoraţie) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezenţa bolilor cronice concomitente.

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Se recomandă tratamentul cu erdosteină la pacienţii:
- cu vârsta > 40 de ani (rezultă din definiţia BPOC);
- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiţiei de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;
- cu simptome de bronşită cronică (conform definiţiei de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiţiei de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puţin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acţiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acţiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistenţa criteriului anterior.

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Erdosteina se administrează în doză de 300 mg de două ori pe zi, minimum un an, posibil durată nelimitată.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obişnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni şi maxim de un an a:
- gradului de dispnee (subiectiv);
- VEMS postbronhodilatator;
- numărului de exacerbări severe în ultimul an;
- bolilor cronice concomitente.

VI. Criterii de excludere din tratament

Erdosteina este contraindicată la pacienţii cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluţie şi în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienţii care prezintă:
- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absenţa efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei şi expectoraţiei cronice, scăderea numărului de exacerbări).

VII. Prescriptori: Medici specialişti pneumologie şi medicină internă iniţiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

B. COPII ŞI ADOLESCENŢI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

I. Indicaţii terapeutice:

Tratament secretolitic în afecţiunile acute şi cronice bronhopulmonare care sunt însoţite de o tulburare a producţiei şi transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecţiunile acute şi cornice ale căilor respiratorii.

II. Doze şi mod de administrare:
- copii cu greutatea cuprinsă între 15 - 19 kg: 5 ml suspensie orală x 2/zi
- copii cu greutatea corporală cuprinsă între 20 - 30 kg: 5 ml suspensie orală x 3/zi
- copii cu greutate corporală peste 30 kg şi adolescenţi: 10 ml suspensie orală x 2/zi

III. Medici prescriptori: Medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie medicină internă şi medicină de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 255, cod (R03AC13): DCI FORMOTEROLUM

I. Indicaţie terapeutică:

Astmul Bronşic persistent, forme moderate şi severe, la pacienţi care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

II. Diagnostic:

A. Diagnostic de Astm Bronşic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:
- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp şi variază în intensitate):
• wheezing (respiraţie şuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
• dificultăţi de respiraţie
• constricţie toracică
• tuse
- şi minim unul dintre:
• spirometrie cu creşterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% şi > 200 mL (ideal 400 mL);
• variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;
• hiperreactivitate bronşică la metacolină (PC 20 < 8 mg/ml);

B. Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:
- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT)
• dispnee
• şi/sau tuse cronică
• şi/sau producţie de spută
• constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronşic) şi peste 18 ani (BPOC)

2. Diagnostic de astm bronşic persistent, forme moderate şi severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinaţie cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare şi/sau glucocorticoizi).
3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

IV. Criterii de excludere:
- Tratament primar al astmului bronşic
- Exacerbări severe de astm bronşic
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Vârstă sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

V. Tratament:
Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluţie de inhalat presurizată, se stabilesc în funcţie de tipul bolii şi gradul de severitate a bolii:
• Astm Bronşic.
Adulţi şi adolescenţi peste 12 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineaţa şi două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).
• Bronhopneumopatie cronică obstructivă
Adulţi peste 18 ani: O priză dimineaţa şi una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).
Pacienţii nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!
Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

VII. Întreruperea tratamentului:
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:
- Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienţi
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie
- Tratament cu IMAO, antidepresive triciclice sau blocanţii beta-adrenergici
- În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

IX. Prescriptori:
a. Pentru astmul bronşic: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală,
b. Pentru BPOC: tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 256, cod (R03AC18): DCI INDACATEROLUM

Definiţie
Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

1. Indicaţii:
Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

2. Criterii de includere a pacienţilor
Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic
a. Tuse
• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,
• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă
• predominant matinală ("toaleta bronşică")
b. Dispnee
• simptomul central în BPOC
• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;
• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el
c. Examenul fizic
• obezitate sau hipoponderalitate
• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate
• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace
• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),
• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente
• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

2. Spirometric
Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:
- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

3. Iniţierea tratamentului şi doze
Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu beta2 adrenergice şi antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conţinutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului. O doză de 300 micrograme, o dată pe zi, este recomandată în special la pacienţii cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

4. Monitorizarea tratamentului
Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

5. Întreruperea tratamentului
- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Agravarea bolii
- Apariţia efector sistemice.
- Apariţia efector cardiovasculare: creşterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT
- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat.

6. Prescriptori
Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 257, cod (R03AL04): DCI COMBINAŢII

(INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)

I. Indicaţie terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreţinere pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

• spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului

• istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)

• adult

• simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):

- dispnee
- şi/sau tuse cronică
- şi/sau producţie de spută
- senzaţie de constricţie toracică

• absenţa criteriilor de astm.

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (Tabel 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusiv dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţie cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariţia efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariţia efectelor cardiovasculare: creşterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacţii cardiovasculare
- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienţii cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 µg şi glicopironiu 43 µg/capsulă, constând în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeaşi oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual.

Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii tratamentului.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient.

VIII. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la substanţele active (indacaterolum sau glicopironium) sau la oricare dintre excipienţi (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

IX. Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel Nr. 1

A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină

2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.
Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

A. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tuşesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
		Scorul Total	

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 258, cod (R03AL05): DCI COMBINAŢII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)

I. Indicaţie terapeutică:
BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere
II. Diagnostic:
Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:
- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):
• dispnee
• şi/sau tuse cronică
• şi/sau producţie de spută
• constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm
III. Criterii de includere:
1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (anexa 1):
a) Grup GOLD B
- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)
b) Grup GOLD C
- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS
c) Grup GOLD D
- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS
IV. Criterii de excludere:
- Intoleranţă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.
- Refuzul pacientului.
V. Tratament:
Doze: Doza uzuală este de 1 doză (340 mcg aclidiniu/12 mcg fomoterol), de două ori pe zi, administrată pe cale inhalatorie, la interval de 12 ore
Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).
VI. Monitorizarea tratamentului:
Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.
VII. Întreruperea tratamentului:
a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient
VIII. Contraindicaţii:
Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanţe active
IX. Prescriptori:
Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Anexa Nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
Note:
BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.
VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea

spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Anexa Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra/celula care descrie cel mai bine starea			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		**Mă simt foarte rău**	**SCOR**
Nu tuşesc niciodată	⓪①②③④⑤	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	⓪①②③④⑤	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	⓪①②③④⑤	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	⓪①②③④⑤	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	⓪①②③④⑤	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	⓪①②③④⑤	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	⓪①②③④⑤	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 259, cod (R03AL06): DCI COMBINAŢII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)

I. Indicaţie terapeutică:

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreţinere

II. Diagnostic:

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienţii cu comorbidităţi VEMS/CV sub limita inferioară a normalului
- istoric de expunere la factori de risc (fumat > 20 PA, inf. resp. recurente, expunere noxe/gaze)
- adult
- simptome respiratorii (evaluate şi cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):
• dispnee
• şi/sau tuse cronică
• şi/sau producţie de spută
• constricţie toracică
- absenţa criteriilor de astm

III. Criterii de includere:

1. Vârsta peste 18 ani
2. Diagnostic de BPOC documentat conform criteriilor de mai sus
3. Unul din (Tabel nr. 1):

a) Grup GOLD B

- pentru pacienţii cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acţiune (LAMA sau LABA)
- terapie de primă intenţie la pacienţii cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de ≥ 2)

b) Grup GOLD C

- pacienţii cu profil exacerbator persistent sub monoterapia cu LAMA (conform recomandărilor GOLD studiile clinice au arătat un efect superior în reducerea ratei de exacerbări LAMA versus LABA).
- înaintea terapiei combinate LABA/ICS pentru pacienţii exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenţie la pacienţii din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienţii trataţi anterior cu combinaţia LABA/ICS şi/sau LAMA/LABA/ICS

IV. Criterii de excludere:

- Intoleranţă la Clorura de benzalconiu, Edetat disodic, Acid clorhidric 1M (pentru ajustarea nivelului de pH) sau la unul din medicamentele active.
- Refuzul pacientului.

V. Tratament:

Doze: Doza recomandată este de 5 mcg tiotropiu şi 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeaşi oră.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcţie de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei şi/sau reducerii numărului de exacerbări).

VI. Monitorizarea tratamentului:

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicaţiei pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar şi tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puţin anual. Eficacitatea medicaţiei este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului şi a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienţei tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacităţii.

VII. Întreruperea tratamentului:

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei, reacţiilor adverse sau efectului insuficient

VIII. Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienţi

IX. Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Tabel nr. 1

Clasificarea BPOC în grupuri GOLD

• Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)

• Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 şi/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

• Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC ≥ 2 şi/sau CAT > 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)

Note:

BronhoPneumonia Obstructivă Cronică (BPOC) este o boală obişnuită ce poate fi prevenită/tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente, limitarea fluxului de aer, datorate anomaliilor de căi aeriene/alveolare, ca urmare a expunerii îndelungate la noxe particulate sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic şi evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400 µg salbutamol inhalator, de preferinţă printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adiţională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreţinere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie iniţiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acţiune
- LABA (Long Acting β2-agonist) = β2-agonist cu durată lungă de acţiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

Tabel Nr. 2

Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

EXEMPLU: Mă simt foarte bine		Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tuşesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiţiei mele pulmonare	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele pulmonare	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale.

Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 260, cod (R03BB06): DCI GLICOPIRONIUM

I. Definiţie

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucţia căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă şi nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

II. Indicaţii:

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică

III. Criterii de includere a pacienţilor

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

1. Clinic

a. Tuse

• cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronşită cronică,

• deseori productivă, cu spută mucoasă şi uneori mucopurulentă

• predominant matinală ("toaleta bronşică")

b. Dispnee

• simptomul central în BPOC

• apare iniţial la eforturi mari: alergat, cărat greutăţi mari, muncă fizică grea;

• pacientul nu mai poate face aceleaşi eforturi ca persoanele de aceeaşi vârstă cu el

c. Examenul fizic

• obezitate sau hipoponderalitate

• semne de obstrucţie: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante şi ronflante, expir cu buzele ţuguiate

• semne de hiperinflaţie: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),

• hipersonoritate la percuţie, diminuarea murmurului vezicular, atenuarea zgomotelor cardiace

• semne de cord pulmonar cronic: galop drept, edeme gambiere (până la anasarcă),

• hepatomegalie de stază, jugulare turgescente

• semne de insuficienţă respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conştienţă

2. Spirometric.

Obstrucţia căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă şi
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forţată

IV. Iniţierea tratamentului şi doze

Glicopironiu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreţinere. Întrucât schema terapeutică cu glicopironiu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienţii naivi care nu au fost trataţi anteriori cu antimuscarinice cu durata foarte lungă de acţiune, tratamentul se iniţiază cu glicopironiu, iar doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

V. Monitorizarea tratamentului

Se face pe baza semnelor clinice şi spirometrie

VI. Întreruperea tratamentului

- Apariţia semnelor de hipersensibilitate: reacţii alergice, angioedem (inclusive dificultăţi la respiraţie sau înghiţire, umflare a limbii, buzelor şi feţei), urticarie sau erupţii cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

VII. Prescriptori

Iniţierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medical

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 261 cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM

I. Indicaţii terapeutice:

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat (30 UI/ml - 1500 UI/ml)

II. Criterii de includere:

1. adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta peste 6 ani
2. diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA);
3. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):
a) test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
b) IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
4. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
b) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);
5. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:
a) control redus al simptomelor (scor ACT < 20 sau scor ACQ > 1,5)
b) exacerbări frecvente (= 2/an) care necesită corticoseroizi orali sau exacerbări severe (= 1/an) care necesită spitalizare

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate/intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi

IV. Tratament:

Posologie:

Doza şi frecvenţa administrării adecvate de Xolair pentru aceste afecţiuni sunt stabilite în funcţie de cantitatea iniţială de lgE (Ul/ml), determinată înainte de începerea tratamentului şi greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei iniţiale, pacienţilor trebuie să li se determine concentraţia lgE prin orice determinare uzuală a lgE totale serice, pentru stabilirea dozei.

Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Xolair, administrate fracţionat în 1 până la 4 injectări.

Doza administrată şi intervalul în funcţie de masă corporală şi de nivelul lgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa 2).

Omalizumab nu trebuie administrat pacienţilor care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentraţiei plasmatice de lgE sau ale greutăţii corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni

1. Durata: Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

2. Mod de administrare

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Pacienţii fără antecedente cunoscute de anafilaxie îşi pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de un aparţinător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabileşte că acest lucru este adecvat. Pacientul sau aparţinătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare şi la recunoaşterea primelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse grave.

3. Reacţii adverse posibile

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reacţii adverse raportate au fost cefaleea şi reacţiile la locul injectării, incluzând durere la locul injectării, inflamaţie, eritem şi prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi < de 12 ani, reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominala superioara. Majoritatea acestor reacţii au avut o severitate uşoară sau moderată.

Raportarea reacţiilor adverse: profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).

V. Atenţionări şi precauţii pentru utilizare

1. Reacţii alergice de tip 1

Dacă apar alte reacţii alergice grave sau o reacţie anafilactică, administrarea omalizumab trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat tratament adecvat. Pacienţii trebuie informaţi că sunt posibile reacţii de acest tip şi, în cazul apariţiei reacţiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

2. Boala serului

Boala serului şi reacţii asemănătoare bolii serului, care sunt reacţii alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienţii trataţi cu anticorpi monoclonali umanizaţi, din care face parte omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1 - 5 zile de la administrarea primei injecţii sau a injecţiilor ulterioare, şi după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrită/artralgii, erupţii cutanate (urticarie sau alte forme), febră şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecţiuni, iar pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze orice simptome suspectate.

3. Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic

Rar, pacienţii cu astm sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculită granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienţii trataţi cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică şi vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administraţi oral.

La aceşti pacienţi, medicul trebuie să fie atent la apariţia eozinofiliei marcate, erupţiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale, complicaţiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menţionate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

4. Infestări parazitare (helminti)

lgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Este necesară prudenţa la pacienţii cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice.

În cazul în care pacienţii nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

5. Omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloză bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacţiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopică sau rinita alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor

afecţiuni.

6. Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienţii cu tulburări autoimune, condiţii mediate de complexe imune sau cu insuficienţă renală sau hepatică pre-existente. Se recomandă prudenţă atunci când omalizumab este administrat la aceste populaţii de pacienţi.

7. După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomandă întreruperea bruscă a corticosteroizilor administraţi sistemic sau inhalator. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta să fie efectuată gradat.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 şi 4);
- frecvenţa exacerbărilor severe;
- spirometrii minim 3 pe an

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

- răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parţial favorabil (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns favorabil (complet sau parţial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab

a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;

b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent.

VIII. Prescriptori

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică.

Anexa 1

Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022

Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza măsurată)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**200 - 500**	**500 - 1000**	**≥ 1000**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**100 - 200**	**200 - 400**	**≥ 400**
Budesonidă (DPI)	**200 - 400**	**400 - 800**	**≥ 800**
Ciclesonidă (HFA)	**80 - 160**	**160 - 320**	**≥ 320**
Fluticazonă furoat (DPI)	**100**	**n/a**	**≥ 200**
Fluticazonă propionat (DPI)	**100 - 250**	**250 - 500**	**≥ 500**
Fluticazonă propionat (HFA)	**100 - 250**	**250 - 500**	**≥ 500**
Mometazonă furoat	**110 - 220**	**220 - 440**	**≥ 440**
Triamcinolon acetonid	**400 - 1000**	**1000 - 2000**	**≥ 2000**

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza măsurată)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**100 - 200**	**200 - 400**	**≥ 400**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**50 - 100**	**100 - 200**	**≥ 200**
Budesonidă (DPI)	**100 - 200**	**200 - 400**	**≥ 400**
Budesonidă (nebulizator)	**250 - 500**	**500 - 1000**	**≥ 1000**
Ciclesonidă (HFA)	**80**	**80 - 160**	**≥ 160**
Fluticazonă furoat (DPI)	**50**		**n/a**
Fluticazonă propionat (DPI)	**50 - 100**	**100 - 200**	**≥ 200**
Fluticazonă propionat (HFA)	**50 - 100**	**100 - 200**	**≥ 200**
Mometazonă furoat	**100**		**200**

Anexa 2

Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:

- caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

Concentraţie iniţială IgE (UI/ml)	**Greutate corporală (kg)**									
	> 20 - 25	> 25 - 30	> 30 - 40	> 40 - 50	> 50 - 60	> 60 - 70	> 70 - 80	> 80 - 90	> 90 - 125	> 125 - 150
> 30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200 - 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	**375**
> 300 - 400	225	225	300	450	450	450	600	600	**450**	**525**
> 400 - 500	225	300	450	450	600	600	**375**	**375**	**525**	**600**
> 500 - 600	300	300	450	600	600	**375**	**450**	**450**	**600**	
> 600 - 700	300	**225**	450	600	**375**	**450**	**450**	**525**		
> 700 - 800	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**450**	**525**	**600**		
> 800 - 900	**225**	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**			
> 900 - 1000	**225**	**300**	**375**	**450**	**525**	**600**				
> 1000 - 1100	**225**	**300**	**375**	**450**	**600**					
> 1100 - 1200	**300**	**300**	**450**	**525**	**600**					
> 1200 - 1300	**300**	**375**	**450**	**525**						
> 1300 - 1500	**300**	**375**	**525**	**600**						

Anexa 3

Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™) - adulţi şi adolescenţi

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o dată pe	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe	O dată sau de două ori	Deloc

zi		săptămână	pe săptămână	
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2 - 3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Interpretare
25 - astm perfect controlat
20 - 24 - astm bine controlat
15 - 20 - astm parţial controlat
< 15 - astm necontrolat

Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 şi 11 ani. (C-ACT)

1. Cum stai cu astmul azi?			
Foarte rău	Rău	Bine	Foarte bine
0	1	2	3
2. Cât de mult te supără când alergi, faci gimnastică sau faci sport?			
E o mare problemă, nu pot face ceea ce vreau	E o problemă şi nu îmi place	E o mică problemă, dar e în regulă	Nu e o problemă
0	1	2	3
3. Tuşeşti din cauza astmului?			
Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
0	1	2	3
4. Te trezeşti noaptea din cauza astmului?			
Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată
0	1	2	3

5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?					
Niciuna	1 - 3 zile	4 - 10 zile	11 - 18 zile	19 - 24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0
6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat şuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?					
Niciuna	1 - 3 zile	4 - 10 zile	11 - 18 zile	19 - 24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0
7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s - a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?					
Niciuna	1 - 3 zile	4 - 10 zile	11 - 18 zile	19 - 24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

Interpretare:
25 - astm perfect controlat
20 - 24 - astm bine controlat
15 - 20 - astm parţial controlat
<15 - astm necontrolat

Anexa 4

Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-aţi trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puţine ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-aţi trezit** dimineaţa?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă aţi fost, în general, în **activităţile dvs**. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puţin limitat/ă 2 Puţin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** aţi simţit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puţină 2 Puţină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi avut, în general, **un hârâit în piept?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puţin timp

	3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalaţii** cu bronhodilatator **cu acţiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să răspundeţi la această întrebare, vă rugăm să cereţi ajutor)	0 Deloc 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile

Interpretare
0.0 - 0.75 - total controlat
0.75 - 1.5 - parţial controlat
> 1.5 - necontrolat

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 262, cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM

1. Indicaţii terapeutice
Benralizumab este indicat ca tratament de întreţinere add-on la pacienţii adulţi cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus β-agonişti cu durată lungă de acţiune.
a) Criterii de includere a în tratamentului cu benralizumab
1) Vârsta peste 18 ani (adulţi)
2) Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA).
3) Eozinofile în sângele periferic: ≥ 300 celule/µl la iniţierea tratamentului sau ≥ 150 celule/µl la cei trataţi intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral) ≥ 8 mg/zi (8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);
Vechimea analizelor să nu depăşească 12 luni.
4) Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete);
5) Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una dintre:
a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);
b. exacerbări frecvente (≥ 2/an) care necesită corticosteroizi oral şi/sau injectabil de scurtă durată, sau ≥ 1 exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.
b) Criterii de excludere a tratamentului cu benralizumab
1) Hipersensibilitate/intoleranţă la benzalizumab sau la unul din excipienţi
2) Necompliantă, în opinia medicului curant
3) Sarcină
Este de preferat să fie evitată utilizarea benralizumab în timpul sarcinii. Administrarea sa la femei însărcinate trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat pentru mamă este mai mare decât orice risc posibil pentru făt.
4) Alăptare
Trebuie luată decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere/oprire a utilizării benralizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
c) Precauţii
Pacienţii cu infecţii helmintice preexistente cunoscute: trebuie trataţi înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecţie helmintică ce nu răspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecţiei helmintice.
2. Posologie şi mod de administrare
2.1. Posologie
Doza recomandată este de 30 mg, administrată prin injecţie subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.
Dacă la data planificată este omisă o injecţie, schema terapeutică trebuie reluată cât mai curând posibil, conform schemei de tratament recomandate; nu trebuie administrată o doză dublă.
Durata terapiei: benralizumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puţin anual, în funcţie de severitatea afecţiunii şi controlul exacerbărilor.
2.2. Mod de administrare
Benralizumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul braţului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu induraţii.
Administrarea benralizumab se poate face de către un profesionist în domeniul sănătăţii sau de o persoană care are în grijă pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul părţii superioare a braţului, a coapsei sau a abdomenului.
Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienţii care au deja experienţă cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucţiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată şi a informaţiilor despre semnele şi simptomele reacţiilor de hipersensibilitate, şi dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.
Pacienţii cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizaţi o perioadă de timp adecvată după administrarea tratamentului. La primele administrări, pacientul va fi supravegheat pentru o perioadă de 2 ore.
Nu este recomandată întreruperea bruscă a corticoterapiei orale după iniţierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat şi sub supravegherea unui medic.
Pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după iniţierea tratamentului.
Exacerbările acute ale astmului apărute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, şi trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbărilor.
Nu este recomandată administrarea benralizumab concomitent cu altă terapie biologică pentru astm (nu există argumente în studii clinice).
2. 3 Reacţii adverse posibile
Reacţii de hipersensibilitate: Reacţii acute sistemice incluzând reacţii anafilactice şi reacţii de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupţie cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar şi cu debut întârziat (câteva zile).
În cazul unei reacţii de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.
Alte reacţii adverse frecvente pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare
Raportarea reacţiilor adverse. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adverse suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).
2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab
Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puţin o dată pe an privind severitatea bolii şi gradului de control al exacerbărilor prin următorii parametri cu valorile preexistente tratamentului cu benralizumab:
1. controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 şi 3);
2. frecvenţa exacerbărilor severe;
3. spirometrii seriate minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
2. **răspuns parţial favorabil** (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. **răspuns nefavorabil** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine efectul favorabil (complet sau parţial).

2. 5 Oprirea tratamentului cu benralizumab

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicaţiei medicale;
2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

2.6 Prescriptori

Medicii din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică.

Anexa Nr. 1

Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019

Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doza măsurată)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥ 200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetonid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

Anexa Nr. 2

Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2 - 3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Anexa Nr. 3

Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-aţi trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puţine ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-aţi trezit** dimineaţa?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă aţi fost, în general, în **activităţile dvs**. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puţin limitat/ă 2 Puţin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** aţi simţit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puţină 2 Puţină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi avut, în general, **un hârâit în piept?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puţin timp

	3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalaţii** cu bronhodilatator **cu acţiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să răspundeţi la această întrebare, vă rugăm să cereţi ajutor)	0 Deloc 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

1. INDICAŢII TERAPEUTICE

a. în monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni şi având greutate mai mare de 7 kg cat şi adolescenţilor şi adulţilor cu fibroză chistică (FC)/ mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutaţii de sincronizare (mutaţii de clasa III) la nivelul genei CFTR: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R .**

b. în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutaţie **R117H** a genei CFTR (vezi specificaţii în tabel 1).

c. în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 6 ani şi peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puţin o mutaţie **F508del** la nivelul genei CFTR.

2. CRITERII DE INCLUDERE

• Pacienţii diagnosticaţi cu fibroză chistică având una din mutaţiile mai sus menţionate
• Vârsta peste 12 luni şi greutatea ≥ 7 kg dar < 25 kg pentru preparatul sub formă de granule
• Vârsta peste 6 ani şi greutate de cel puţin 25 kg, adolescenţi şi adulţi, pentru preparatul sub formă de comprimate
• Toţi pacienţii trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
• Test genetic care să confirme prezenţa uneia din mutaţiile menţionate anterior
• Consimţământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii sau părinţii respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere şi de oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

• Pacienţii cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutaţiile menţionate anterior
• Refuzul semnării consimţământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
• Pacienţii cu intoleranţă la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6 - 8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficienţă şi pentru verificarea complianţei la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului şi ulterior anual la acei pacienţi ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceloraşi cerinţe de eficienţă şi complianţă.

a) Absenţa eficienţei tratamentului

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă:
- Valoarea obţinută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obţinută la Testul sudorii scade cu cel puţin 30% din valoarea iniţială

Notă: în cazul în care testul sudorii iniţial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficienţa va fi demonstrată prin creşterea FEV1 cu cel puţin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior iniţierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidenţiază, se vor verifica iniţial complianţa la tratament şi corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicaţie concomitentă) şi apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după această analiză, în vederea aprecierii eficienţei.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice

c) Renunţarea la tratament din partea pacientului

d) Întreruperea din cauza reacţiilor adverse

e) Creşteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului şi se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniţia doar de către medicii cu experienţă în diagnosticarea, evaluarea şi tratamentului fibrozei chistice şi doar la pacienţii cu mutaţiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa uneia din mutaţiile indicate în criteriile de includere.

• Pentru cazurile ce prezintă varianta poli-T (5T sau 7T dar şi nu 9T) identificate în asociere cu mutaţia **R117H** la adolescenţii aflaţi la vârstă postpubertală va fi iniţiată terapia doar dacă aceştia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau dacă este evidenţiată anomalia de funcţie a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienţii cu vârsta de cel puţin 6 luni - forma granule

Greutate	Doza	Doza zilnică totala
≥ 5 kg şi < 7 kg	25 mg pe cale orală o dată la 12 ore	50 mg
≥ 7 kg şi < 14 kg	50 mg pe cale orală o dată la 12 ore	100 mg
≥14 kg şi < 25 kg	75 mg pe cale orală o dată la 12 ore	150 mg

Pacienţii cu vârsta de > 6 ani şi cu greutate ≥ 25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Ivacaftor în asociere: a se vedea protocolul R07AX32

Administrare:

Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .

Comprimate: Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Granule în plic: Fiecare plic este numai pentru folosinţă unică şi trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicaţie. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatura având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisa amestecarea cu lichide foarte fierbinţi.

Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii.

Contraindicaţii: Ivacaftor nu se administrează la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, la pacienţi cu unele afecţiuni ereditare rare (de tipul intoleranţei la galactoză, deficit

total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbţie de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor - tabel 1

• Ivacaftor	• Oral	**• ≥ 12 luni** **• Greutate ≥ 7 kg şi < 14 kg: 50 mg granule x 2/zi** **• Greutate ≥ 14 kg şi < 25kg: 75mg granule x 2/zi** **• Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (sub formă de tablete) x 2/zi**	• Copiii având minim 12 luni şi minim 7 kg care prezintă una din următoarele mutaţii (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu şi cei cu 9T) - la acei adolescenţi cu vârstă postpubertală dacă: Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau evidenţa anomaliei de funcţie a CFTR • Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienţii cu vârsta de 6 ani şi peste conform protocol R07AX32 • Nu se recomandă celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică • **Monitorizare** • Funcţia hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului şi ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului şi la 6 - 8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului şi ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 şi 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conţine grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriţă (5 ml) de alimente - piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra în maximum 1 oră. • Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă, nu se pisează. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacţiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacţiuni).

Atenţionări şi precauţii speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză şi ar putea sa primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A şi la pacienţii cu afectare hepatica sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creşteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă şi trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creşterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Afectare hepatică	Doză
Uşoară (Child-Pugh Class A)	**Nu necesită ajustarea dozei!**
Moderată (Child-Pugh Class B)	• Greutate ≥ 7 kg şi < 14 kg: 50mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥14 kg şi < 25 kg: 75 mg (granule) x 1/zi • Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (tablete) x 1/zi

Administrarea nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăşi riscurile.

Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacţiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra Ivacaftor	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (Hypericum perforatum)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina	Cresc nivelul plasmatic	Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg până la < 14 kg = 50 mg 14 kg până la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg
Fluconazol	Creşte nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 1 tb pe zi
Claritromicină	Creşte nivelul plasmatic	Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Ivacaftor creşte nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudenţă, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Corticoizi doze mari	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	
Warfarină şi derivaţi	Ivacaftor creşte nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului şi urmărirea reacţiilor adverse ale warfarinei
Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam	Fără efect	fără modificarea dozelor
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.

Cât privesc sarcina şi alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce ameţeală, deci este necesara prudenţa în timpul condusului .

VI. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR (monoterapie)

La **includerea în Programul de tratament** cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

• Rezultatul analizei genetice care confirmă prezenţa a cel puţin una din mutaţiile pentru care este indicat medicamentul

• Evaluare clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială **(anexa 1)**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

• **Evaluarea eficienţei tratamentului:**

1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau

2. Efectuarea probelor funcţionale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l

• **Luna a 3-a de la iniţierea tratamentului (anexa 2)** plus:

1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani şi testul sudorii iniţial sub 60 mmol/l
2. Evaluarea complianţei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului şi al medicaţiei concomitente ce poate interfera cu acţiunea Ivacaftor.

• **Luna a 6-a şi a 12-a din primul an** de la iniţierea tratamentului - reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză **- anexa 2.**

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la iniţierea acestuia se va face anual conform fisei de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală şi de complicaţiile bolii de fond.

Nota. Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului şi vor emite prima prescripţie medicala pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condiţiile necesare monitorizării adecvate pentru aceşti pacienţi. După iniţierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieşire de la medicul coordonator.

Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament şi 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIŢIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare (copii după certificat de naştere, carte de identitate);

2. Referat de justificare, parafat şi semnat de medicul specialist/primar pediatru/pneumolog/pneumolog pediatru.

3. Consimţământul informat al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimţământul** de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea:

☐ DA ☐ NU

4. Bilet de externare sau scrisoare medicală din unitatea sanitara care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.

5. Buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutaţie specificată în indicaţiile terapeutice ale preparatului, semnat şi parafat de un medic specialist/primar genetician;

6. Evaluarea iniţială - clinică şi paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

7. Tratament concomitent (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa 1

Unitatea sanitară

.....

Fişa de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic- mutaţia	
Testul sudorii (valoare/tip de aparat)	
Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicaţii)	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la iniţierea tratamentului
Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat	
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2 - 6 ani)	
Examen oftalmologic	

SE RECOMANDĂ:
Ivacaftor - forma farmaceutică ..... doza: ..... Perioada .....
Medic:
Semnătura, parafă:
Data completării Fişei de iniţiere :

Anexa 2

Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor
Unitatea Sanitara
.....

Tip evaluare
[ ] 6 luni; [ ]12 luni;

Anul iniţierii tratamentului cu Ivacaftor	
Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	

Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii*) (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie	La pacientul peste 6 ani
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2 - 6 ani)**)	
Examen oftalmologic***)	

*) la 6 luni de la iniţiere şi ulterior anual
**) la 6 luni de la iniţiere până la 6 ani
***) la iniţiere şi apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani
la 6 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică - la 3 luni

SE RECOMANDĂ:
☐ ☐ Continuarea tratamentului cu Ivacaftor - forma farmaceutică ..... doza: ..... perioada .....
☐ ☐ Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor
Medic curant:
Semnătură, parafă:
Data completării Fişei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR-monoterapie

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient /părinte/tutore legal al copilului ..... cu CNP ..... diagnosticat cu fibroză chistică şi cu minim o mutaţie (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R sau R117H - pacient adult care îndeplineşte criteriile de includere) am fost informat de către …… privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco).

Kalydeco este un medicament care conţine substanţa activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg, 75 mg şi plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor în monoterapie se utilizează în tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni şi adulţi care au una din mutaţiile descrise anterior şi care modifică transportul normal al clorului şi respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potenţiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenţia Europeană a Medicamentului pentru fibroză chistică/mucoviscidoză.

• Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse. Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţii căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, ameţeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creşterea transaminazelor, erupţie cutanata, suprainfecţii bacteriene.

• Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greaţă, formaţiuni la nivelul sânilor.

• Reacţii adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamaţie de glandă mamară (mastita), durere sau inflamaţie la nivelul mamelonului.

• Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

• Ivacaftor poate afecta modul de acţiune al altor medicamente.

• Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.

• Spuneţi medicului dacă primiţi dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicaţie	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	Tratamentul infecţiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	Tratamentul infecţiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenţia insuficienţei cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecţiunilor inflamatorii asociate,	
Parafină şi derivaţi	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influenţează eficienţa Ivacaftor şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni şi ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligaţia de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6-8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficienţă, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.
Sunt de acord să respect condiţiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.
Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi de către asistenta medicală privind modul de administrare.
După iniţierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig sa mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient
Semnătura:
Părinte/Tutore legal:

Semnătura:
Medic curant:
Semnătură:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 264, cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM

Indicaţii terapeutice
Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienţii cu glaucom cu unghi deschis şi la pacienţii cu hipertensiune oculară.
• Ca monoterapie la pacienţii:
- care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanţi în prima linie
- care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
- care prezintă intoleranţă sau contraindicaţii la tratamentul de primă linie
• Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante
Tafluprostum este indicat la adulţi cu vârsta ≥18 ani.
Doze şi mod de administrare
Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afectaţi), o dată pe zi, seara.
Frecvenţa administrării nu trebuie să depăşească o dată pe zi
Nu se utilizează Tafluprostum mai mult de o dată pe zi, deoarece eficacitatea tratamentului poate să fie redusă în cazul administrărilor cu frecvenţa mai mare.
În cazul în care se omite administrarea unei doze, nu se administrează o doză dublă pentru a compensa doza uitată ci se continuă administrarea cu doza uzuală.
Contraindicaţii
- Hipersensibilitate la substanţa activă tafluprost sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- În perioada de alăptare
- În graviditate
Atenţionări şi precauţii
- în caz de operaţii pe globul ocular inclusiv cataractă
- în caz de inflamaţii ale anexelor sau globului ocular
- în caz de herpes simplex ocular
În situaţiile menţionate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost şi se va înlocui cu un betablocant sau inhibitor de anhidrază carbonică.
Efecte adverse
Foarte frecvente:
- modificare treptată a culorii ochiului prin creşterea cantităţii de pigment brun în partea colorată a ochiului cunoscută sub denumirea de iris. În cazul în care culoarea ochilor dumneavoastră este un amestec de culori (albastru-brun, gri-brun, verde-brun sau galben-brun), este mai probabil să observaţi aceste modificări decât dacă aveţi o culoare unică a ochilor (albaştri, gri, căprui sau verzi). Orice modificare a culorii ochilor poate necesita ani de zile să apară, cu toate că este vizibilă, de regulă, după 8 luni de tratament. Aceste modificări ale culorii ochilor pot fi permanente şi diferenţa de culoare e mai evidentă dacă utilizaţi Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.
- înroşire a ochilor
- iritaţie a ochilor (senzaţie de arsură, mâncărime, usturime, înţepături sau senzaţie de corp străin în ochi). În caz de iritaţie severă a ochilor, care determină lăcrimarea excesivă a ochilor, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant putând fi necesară reevaluarea tratamentului.
- modificare treptată a genelor ochiului tratat şi a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrirea), creşterea lungimii, grosimii şi numărului de gene.
Frecvente:
- iritaţie sau afectare a suprafeţei ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivită.
Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):
- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritaţie a suprafeţei ochiului (keratită), vedere înceţoşată, inflamare a părţii colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).
- erupţii trecătoare pe piele
- înnegrire a pielii pleoapelor.
Prescriptori:
Tratamentul se iniţiază de către medicul oftalmolog şi poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicaţii
Afliberceptum este indicat la adulţi pentru tratamentul:
a. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.
b. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
c. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)
II. Criterii de excludere
- Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamaţie intraoculară activă, severă
III. Doze şi Mod de administrare
Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.
Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.
a. Degenerescenţa maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)
1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg , echivalent cu 50 microlitri.
2. Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.
3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele

vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.

b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obţine acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

V. Prescriptori:

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea oftalmologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 266, cod (V001D): DCI DEFEROXAMINUM

Definiţia afecţiunii

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- β-talasemia majoră şi intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absenţa tratamentului chelator de fier evoluţia este progresivă spre deces prin multiple insuficienţe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

Criterii de includere

- pacienţi cu β-talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;
- după transfuzia a aprox. 20 unităţi concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000 µg/l.

Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Dozele standard

- la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depăşeşte 40 mg/Kgc)
- la adult 50 - 60 mg/Kgc
- în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopţi/săptămână prin intermediul unei pompiţe portabile;
- în funcţie de vârsta pacientului, greutate şi nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în µg/l) sub 0,025;
- se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral şi numai timpul perfuziei);

Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicaţii:

- persistenţa valorilor crescute ale feritinei serice;
- boală cardiacă semnificativă;
- înaintea sarcinii sau transplantului medular.

(doză 50 - 60 mg/Kgc/zi)

Monitorizarea tratamentului

- la fiecare 3 luni:
- feritina serică;
- monitorizarea creşterii longitudinale şi greutăţii corporale la pacienţii pediatrici;
- control oftalmologic şi audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului şi la 3 luni pentru pacienţii cu concentraţii plasmatice ale feritinei serice scăzute şi anual în rest;
- bianual evaluarea funcţiei cardiace;
- anual evaluarea funcţiei endocrine.

Criterii de excludere din tratament

Reacţii adverse:

- sistemice cronice:
• oculare;
• auditive;
• displazia cartilaginoasă a oaselor lungi şi coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creştere la copiii mici;
- sindrom pulmonar acut;
- reacţii senzitive generalizate;
- reacţii cutanate locale severe;
- hipersensibilitate la deferoxamină (şoc anafilactic, angioedem)

Comorbidităţi:

- insuficienţă renală severă;
- Non-responder:
• nu este cazul
- Non-compliant:
• datorită administrării subcutanate zilnice complianţa este scăzută la tratament.

Prescriptori: medicul hematolog sau oncolog

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

• beta-talasemia majoră şi intermedia
• sindroame mielodisplazice
• aplazie medulară
• alte anemii
• boli hemato-oncologice politransfuzate
• transplant medular

- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluţie progresivă spre deces în absenţa tratamentului transfuzional şi a tratamentului chelator de fier.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună) la pacienţii cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienţi:

• la pacienţii copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani,
• la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritrocitară/kg şi lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
• la pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în alte situaţii decât sindroamele talasemice (aplazia medulară, anemia diseritropietică, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medular)

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani şi peste această vârstă

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

E. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate

Doze:

- după transfuzia a aprox. 20 unităţi masă eritrocitară sau concentraţia serică de feritină > 1000 µg/l

• doza iniţială de 14 mg/Kgc/zi;
• poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice iniţiale de 21 mg/kg la pacienţii care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism şi cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg şi lună (aproximativ > 4 unităţi/lună pentru un adult)

- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 7 - 10 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcţie de valoarea feritinei serice, pentru obţinerea unei balanţe negative a fierului.

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinţei de evoluţie a concentraţiei plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg şi vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient şi obiectivelor terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienţii care nu sunt controlaţi în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentraţia plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l şi nu indică o tendinţă de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg
- la pacienţii cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentraţia plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l şi indică o tendinţă de scădere în timp)
- la pacienţii la care concentraţia plasmatică de feritină a atins valoarea ţintă (de regulă, între 500 şi 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menţinerea nivelurilor de feritină în intervalul ţintă.

Forma farmaceutică.

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg şi 500 mg**
- **Deferasiroxum comprimate filmate 180 mg, 360 mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

	Comprimate filmate/granule	**Comprimate pentru dispersie orală**	**Transfuzii**		**Feritină plasmatică**
Doza iniţială	14 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi	După 20 unităţi (aprox. 100 ml/kg) de ME	sau	> 1000 µg/l
Doze iniţiale alternative	21 mg/kg/zi	30 mg/kg/zi	> 14 ml/kg/lună de ME (aprox. > 4 unităţi/lună pentru un adult)		
	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	< 7 ml/kg/lună de ME (aprox. < 2 unităţi/lună pentru un adult)		
Pentru pacienţii bine controlaţi cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină	Jumătate din doza de deferoxamină			
Monitorizare					**Lunar**
Interval-ţintă					**500 - 1000 µg/l**
Trepte de ajustare (la fiecare 3 - 6 luni)	Creştere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi Până la 28 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi Până la 40 mg/kg/zi			> 2500 µg/l
	Scădere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi La pacienţii trataţi cu > 21 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi La pacienţii trataţi cu > 30 mg/kg/zi			< 2500 µg/l
	Când se atinge valoarea-ţintă				500 - 1000 µg/l
Doza maximă	**28 mg/kg/zi**	**40 mg/kg/zi**			
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului					**< 500 µg/l**

F. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentraţia hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentraţia plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

Doza iniţială

Doza zilnică iniţială recomandată de deferasirox la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creştere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l şi nu prezintă o tendinţă descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 14

mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experienţă cu doze peste acest nivel la pacienţi cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

- dacă feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l, doza nu trebuie să depăşească 7 mg/kg
- la pacienţii la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puţin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l
- dacă feritină plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la administrarea de comprimate pentru dispersie orală la utilizarea de comprimate filmate, doza administrată sub formă de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza administrată sub formă de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită până la cea mai apropiată concentraţie a unui comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele forme farmaceutice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Comprimate filmate/ granule	**Comprimate pentru dispersie orală**	**Concentraţie hepatică de fer (CHF)*)**		**Feritină plasmatică**
Doza iniţială	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	≥ 5 mg Fe/g ms	sau	> 800 µg/l
Monitorizare					**Lunar**
Trepte de ajustare (la fiecare 3 - 6 luni)	Creştere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi	≥ 7 mg Fe/g ms		> 2000 µg/l
	Scădere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi	< 7 mg Fe/g ms		≤ 2000 µg/l
Doza maximă	14 mg/kg/zi 7 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi 10 mg/kg/zi			
	La adulţi		neevaluat	şi	≤ 2000 µg/l
	La copii şi adolescenţi				
Întreruperea tratamentului			< 3 mg Fe/g ms	sau	**< 300** µg/l
Readministrarea tratamentului			**Nerecomandată**		

*) CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvenţă
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentraţii plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	la 3 luni
Indicatori ai funcţiei tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă şi oftalmologică	înainte de începerea tratamentului şi apoi anual

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacţii adverse:**
• creşteri persistente şi progresive ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
• creşteri ale valorilor creatinemiei (> 33% faţă de valoarea iniţială) sau scăderi ale valorilor clearence-ului creatininei (< 60 ml/min.)
• modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive şi oftalmologice;
• reacţii grave de hipersensibilitate (şoc anafilactic şi angioedemul).
- **Comorbidităţi**:
• insuficienţă renală sau disfuncţii renale semnificative;
• insuficienţă hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanţa activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienţi;
- **sarcină.**

VI. PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;
- în judeţele în care nu există medic hematolog, prescripţia poate fi făcută de medicul oncolog
- medicul pediatru

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 268, cod (V003D): DCI SEVELAMER

Indicaţii

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecţionate, la bolnavi dializaţi: cu hiperfosfatemie (> 5,5 mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) şi după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicaţii ale sărurilor de calciu [(calcificări ectopice extinse, hipercalcemie (calcemie totală corectată > 10,2 mg/dL, calciu ionic seric > 5,4 mg/dL), iPTH < 150 pg/mL (sub 2 - 3 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive].

Tratament

Ţinta tratamentului

Controlul concentraţiei fosfaţilor serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

Doze

Doza de iniţiere:

- 800 mg de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este 5,6 - 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză < 3 g/zi;
- 1,6 g de 3 ori pe zi, la bolnavi care nu primeau anterior săruri de calciu, dacă fosfatemia este > 7,5 mg/dL şi la bolnavii anterior trataţi cu săruri de calciu în doză > 3 g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

1. > 5,6 mg/dL - se creşte fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menţine aceeaşi doză;
3. < 3,5 mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

Monitorizare

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia şi produsul fosfocalcic săptămânal până la atingerea valorilor ţintă şi la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de iniţiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial şi probele de coagulare - semestrial.

Întreruperea administrării

Este recomandată în caz de scădere a fosfatemiei sub 3,5 mg/dL, persistentă chiar după scăderea dozelor la două determinări lunare consecutive.

Prescriptori

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii

nefrologi. Bolnavilor dializaţi nu li se pot prescrie şi elibera reţete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 269, cod (V004D): DCI AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAŢII CU POLIPEPTIDE

Indicaţii

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esenţiali este indicat pacienţilor cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 şi 5 (eRFG ≤ 30 mL/min/1.73 m^2), stare de nutriţie bună (SGA A/B, serinemie > 3 g/dL), complianţă anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcţiei renale şi/sau întârzierea momentului iniţierii tratamentului de substituţie a funcţiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 şi 5.
2. 5D cu stare de nutriţie alterată (SGA B/C, serinemie < 3 g/dL) şi comorbidităţi (diabet zaharat, insuficienţă cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriţie.

Tratament

Ţinta tratamentului

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriţie (creşterea serinemiei, ameliorarea SGA)

Doze

1. Pacienţii cu BCR stadiul 4 - 5: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu modificarea dietei: aport de 30 - 35 kcal/kg/zi şi de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienţi cu BCR stadiul 5D: 1 tb/5 kg corp-zi, repartizată în 3 prize, la mese, în asociere cu o dietă care asigură un aport de 30 - 35 kcal/kg/zi, pe toată durata tratamentului.

Monitorizarea bolnavilor

Presupune urmărirea: parametrilor funcţiei renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică şi urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriţie - semestrial (jurnal dietetic, indice de masă corporală, procent din masă corporală standard, masă grăsoasă, SGA), respectiv trimestrial (serinemie, proteină C reactivă).

Criterii de excludere din tratament

1. Apariţia semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe şi reducerea eRFG sub 10 mL/min, cu necesitatea iniţierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianţa bolnavului faţă de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariţia semnelor de malnutriţie protein-calorică (SGA C, albuminemie < 3 g/dL).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriţie după 6 luni, la pacienţii cu BCR stadiul 5D.

Prescriptori

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentraţia 35.000 U FE)*)

*) Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

I. Indicaţie terapeutică:

- tratamentul insuficienţei pancreatice exocrine (IPE) determinată de afecţiuni cronice pancreatice (pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).

II. Diagnostic:

- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficienţe nutriţionale şi pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectând o insuficienţă severă dacă valoarea elastazei fecale este sub 100 µg/g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 µg/g de scaun şi posibilă (reflectând o insuficienţă pancreatică uşoară) între cele două valori.

- Având în vedere beneficiile aşteptate (calitatea vieţii, pierderea în greutate, supravieţuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie iniţiat cu promptitudine.

III. Stadializarea afecţiunii:

- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficienţă pancreatică (testare elastază fecală), şi stabilirea etiologiei insuficienţei pancreatice (pancreatită cronică, postrezecţie pancreatică, neoplazie pancreatică)

- **Insuficienţa pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:** poate fi folosită clasificarea Manchester (tabel 1) sau criterii radiologice/ecoendoscopice pentru diagnostic şi stadializare.

Tabel 1. Clasificarea Manchester a pancreatitei cronice (PC)

Forma uşoară. Cinci criterii esenţiale: Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Durere abdominală Nu necesită analgezie regulat Funcţie endocrină şi exocrină păstrate Fără leziuni peripancreatice
Forma moderată. Cinci criterii esenţiale: Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Durere abdominală Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide Dovezi ale alterării funcţiei endocrine/exocrine Fără leziuni peripancreatice
Stadiu final. Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT Unul sau mai multe dintre următoarele leziuni extrapancreatice - Stricturi biliare - Hipertensiune portală segmentară - Stenoza duodenală Plus cel puţin un criteriu dintre următoarele: - Diabet zaharat - Steatoree
ERCP: colangiopancreatografia endoscopică retrogradă IRM: imagistica prin rezonanţă magnetică CT: tomografie computerizată

- **După pancreatectomie**, IPE este cea mai frecventă complicaţie, dar nu întotdeauna imediată, cu excepţia pancreatectomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituţie.

- **Cancerul de pancreas**: evaluarea stării nutriţionale a pacienţilor cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea şi urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienţii care pot fi operaţi, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul şi gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil întrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează îmbunătăţirea calităţii vieţii şi a toleranţei, precum şi creşterea aderenţei la tratamentele antitumorale.

IV. Criterii de includere:

- Vârsta: fără limite de vârstă.
- Elastaza fecală sub 100 µg/g de scaun.
- Elastaza fecală între 100 - 200 µg/g în prezenţa semnelor clinice sugestive, la pacienţi cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezenţa altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbţie.
- Prezenţa cancerului pancreatic

• Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare - tratamentul substitutiv enzimatic se administrează întotdeauna
• Cefalic - independent de stadiul bolii şi independent de valoarea elastazei fecale
• Corporeo-caudal - în prezenţa semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbţie pozitive
- Rezecţia pancreatică
• în prezenţa semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbţie pozitive

V. Criterii de excludere din tratament:

a. Nu sunt descrise.
b. Nu se cunosc date legate de fertilitate, utilizarea la femei însărcinate, sau care alăptează.
c. Reacţii adverse severe - nu sunt descrise (posibile reacţii anafilactice).
d. Riscuri potenţiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.

VI. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Doza iniţială recomandată de enzime, în funcţie de greutate, este de 500 U-FE/kg/masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 şi 80.000 de U-FE şi o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese şi 2 gustări).
- Dozajul se stabileşte în funcţie de severitatea simptomelor iar dispariţia steatoreei la pacienţi sugerează un tratament eficient.
- În practică se pot utiliza 25.000 - 50.000 U-FE, administrate la fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei, respectiv jumătate de doză la gustări. Se creşte doza dacă este necesar.
- Pentru pacienţii la care indicaţia terapeutică este neoplazia, se recomandă 40.000 - 50.000 U-FE la mesele principale, respectiv 25.000 U-FE la gustare.

VII. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-biologici şi periodicitate)

- Parametrii clinici:
• Optimizarea statusului nutriţional
• Ameliorarea deficitelor vitaminice
• Ameliorarea steatoreei
- Periodicitate: respectă periodicitatea de monitorizare a bolii de bază care a generat IPE (minim 6 luni - maxim 1 an între evaluări în prezenţa stabilităţii clinice).
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunţare la medicaţia cu pancreatină.

VIII. Terapia adjuvantă recomandată în completarea tratamentului cu pancreatină

- dieta - include abstinenţa de la alcool, abstinenţa la tutun, fracţionarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dietă normolipidică bogată în trigliceride cu lanţ mediu.
- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A, D, E, K (pot fi administrate iniţial parenteral).

IX. Medici prescriptori: Tratamentul se iniţiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicină internă, oncologie şi poate fi continuat şi de medicii de familie în dozele şi pe durata menţionată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB*)

*) Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

Date despre hemofilia A congenitală:

Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII şi care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII<1%) este de 50 - 70%.

Complicaţii ale hemofiliei:

Expunerea la concentratele de factor VIII poate fi asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanţi anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Frecvenţa inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienţii cu hemofilie A.

Apariţia anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicaţii ale terapiei de substituţie la pacienţii cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme uşoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienţii cu hemofilia A şi inhibitori în comparaţie cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicaţii musculoscheletale, durere, limitări din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieţii.

DCI EMICIZUMAB este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenţei episoadelor de sângerare la pacienţii cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat şi de factorul X, reconstituind astfel funcţia factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvenţială cu factorul VIII şi, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienţii cu hemofilie A (deficienţă congenitală de factor VIII), care prezintă inhibitori de factor VIII.
2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienţii cu hemofilie A severă (deficienţă congenitală de factor VIII, FVIII<1%) care nu prezintă inhibitor de factor VIII.
3. Emicizumab este indicat ca tratamentul profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienţii cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), care nu prezintă inhibitori de factor VIII, având forme moderate ale bolii (FVIII≥1% şi ≤5%), cu fenotipul sângerării sever.

II. Criterii de includere

1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII:** pacienţi din toate grupele de vârstă (copii, adolescenţi şi adulţi), cu hemofilie A congenitală:
- care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticaţi sau
- care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu agenţi de bypass (CCPa şi rFVIIa).

2. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII:** pacienţi din toate grupele de vârstă (copii, adolescenţi şi adulţi), cu hemofilie A congenitală:
- care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, nou diagnosticaţi sau
- care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: L-arginină, Lhistidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

IV. Tratament

Recomandări pentru iniţierea tratamentului cu emicizumab:

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanţe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa şi rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă iniţierii terapiei cu emicizumab.

Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.

Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate şi trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie.

Doze:

Doză de încărcare:

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeaşi, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreţinere.

Doza de întreţinere:

1,5 mg/kg **o dată pe săptămână**, sau

3 mg/kg la **fiecare două săptămâni**, sau

6 mg/kg la **fiecare patru săptămâni**.

Schema terapeutică a dozei de întreţinere trebuie aleasă pe baza preferinţelor medicului şi a pacientului/aparţinătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.

Calcularea dozelor:

Doza (exprimată în mg) şi **volumul** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

• **Doza de încărcare** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:

- Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

• Urmată de o **doză de întreţinere** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămână 5:

- Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

• **Volumul total** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:

- Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeaşi seringă diferite concentraţii de emicizumab (30 mg/ml şi 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie.

Durata tratamentului:

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecţiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obişnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeaşi zi pentru a compensa doza omisă.

V. Monitorizarea (clinică şi de laborator) tratamentului cu emicizumab

Pe baza studiilor preclinice, s-a precizat posibilitatea apariţiei fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab creşte potenţialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experienţa în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice şi CCPa sau rFVIIa la pacienţii cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.

Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariţiei de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienţii trataţi cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influenţate de prezenţa emicizumab, sunt menţionate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.

Rezultate ale testelor de coagulare influenţate şi neinfluenţate de emicizumab

Rezultate influenţate de emicizumab	Rezultate neinfluenţate de emicizumab
- Timp de tromboplastină parţial activat (aPTT) - Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII - Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT - Test pe baza aPTT de determinare a rezistenţei la proteina C activată (APC-R) - Timp de coagulare activat (ACT)	- Teste Bethesda (susbstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII - Timpul de trombină (TT) - Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT - Testele cromogenice cu reactivi bovini pentru FVIII - Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice) - Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)

VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)

1. Pacienţi cu hemofilie A şi inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacităţii ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienţii cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienţi va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puţin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienţii trataţi cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne şi simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. Sângerările semnificative şi severe sau cele ameninţătoare de viaţă, în continuare trebuie tratate prompt. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare şi musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauţii privind doza şi durata terapiei cu agenţi de bypass:

• **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90 - 120 µg/kg, ca doză iniţială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1-3 doze, administrate la intervale de 2 ore.

• **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienţii aflaţi în tratament cu emicizumab trebuie evitată, iar rFVIIa trebuie să fie prima opţiune pentru tratament.**

• Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză iniţială şi nu va depăşi 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariţie a trombozei şi a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.

• **Dozele repetate de agenţi de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului cu expertiza în domeniu**, luând în considerare evaluarea severităţii sângerărilor înainte de a se repeta dozele.

• **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenţii de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă asigură eficienţa hemostatică (în cazul pacienţilor cu titru mic de inhibitori).**Utilizarea acestor agenţi permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

2. Pacienţi cu hemofilie A severă fără inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacităţii ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienţii trataţi cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienţilor cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituţie cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienţii aflaţi în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienţi.

a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab transforma fenotipul sângerării într-unul mai puţin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. Sângerările semnificative şi severe sau cele ameninţătoare de viaţă, în continuare trebuie tratate prompt.

b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătăţire standard sau timp de înjumătăţire prelungit) pot fi

utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea trebuie să urmeze aceleaşi recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituţie cu factor FVIII (cu utilizarea de teste cromogenice de evaluare a FVIII).

VII. Recomandări privind managementul intervenţiilor chirurgicale cu emicizumab

Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienţii au avut intervenţii chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deşi emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reţinut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenţii chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienţi au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenţii chirurgicale minore, în timp ce alţii nu. Această situaţie este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienţii cu hemofilie formă moderată.

• Intervenţiile chirurgicale trebuie să fie efectuate în centre cu experienţă şi cu acces la testele necesare de laborator**.**

• Intervenţiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienţii au finalizat faza de iniţiere a tratamentului cu emicizumab şi sunt în faza de menţinere cu o doză fixă, stabilită.

• Emicizumab în monoterapie - această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervenţiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menţine nivelurile de factor în limitele recomandate de ghidurile internaţionale pentru pacienţii cu hemofilie supuşi intervenţiilor chirurgicale**.**

• Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca şi accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII, la pacienţii cu hemofilie fără inhibitori sau cu titru mic de inhibitori trataţi adiţional cu concentrat de FVIII sunt de o importanţă maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienţii trataţi cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.

• **Pentru proceduri şi intervenţii chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicaţii serioase, pacienţilor cu inhibitori trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre şi post operator, conform ghidurilor internaţionale, pentru a menţine hemostaza în parametrii de eficienţă vizată.**

• Medicii sunt avertizaţi să ia în considerare faptul că complicaţiile hemoragice cauzate de intervenţiile chirurgicale la pacienţii cu hemofilie depăşesc încă cu mult complicaţiile trombotice în frecvenţă şi morbiditate/mortalitate.

VIII. Întreruperea tratamentului

Pacienţii care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizaţi pentru apariţia evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa şi să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice şi/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotică (MAT) şi să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

IX. Reluare tratament

După rezoluţia MAT, medicii şi pacienţii/aparţinătorii trebuie să analizeze, în funcţie de caz, riscurile şi beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

X. Prescriptori

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează subprogramul P6.27 Boli Rare - medicamente incluse condiţionat (unităţi sanitare prin care se derulează şi PNS hemofilie şi talasemie).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 272 cod (A16AA04): DCI MERCAPTAMINUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Cistinoza nefropatică (CN) este o boală genetică lizozomală, o anomalie de stocare, extrem de rară, transmisă pe cale autozomal recesivă, cu progresie către boală cronică de rinichi şi deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie şi e produsă de acumularea anormală de cistină în celule şi insuficienţă renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 - 200.000 de nou-născuţi vii şi are o prevalenţă de aproximativ (Notă G&G: lipsă text) la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienţi cu această boală în lume. În ceea ce priveşte România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Naţional de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienţilor cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 şi 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutaţie a genei CTNS; această mutaţie determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creşterea concentraţiei sale, producând afectarea şi insuficienţa structurilor renale şi mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluţia bolii este necruţătoare, spre deces. Speranţa de viaţă a pacienţilor cu CN este mult mai mică decât a populaţiei generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe şi sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienţilor şi a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienţii suferă de o scădere semnificativă a calităţii vieţii lor legată de starea de sănătate şi de o afectare a funcţiilor cognitive şi comportamentale, a şcolii, comparativ cu colegii lor de vârstă şi sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea şi întârzierea complicaţiilor renale şi extra renale, precum şi pe creşterea speranţei de viaţă. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea ţesuturilor reprezintă terapia esenţială în CN. Tratamentul precoce şi adecvat cu cisteamină este esenţial pentru obţinerea unor rezultate clinice optime şi o îmbunătăţire a prognosticului pacientului.

I. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

Primele semne clinice ale cistinozei nefropatice apar între 3 - 12 luni de viaţă, cauza principală fiind afectarea capacităţii de reabsorbţie la nivelul tubilor proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanţi nutrienţi şi ioni (glucoză, bicarbonaţi, fosfaţi, acid uric, potasiu şi sodiu) sunt excretaţi anormal în urină. Excreţia excesivă a sodiului şi a apei duce la poliurie, polidipsie şi deshidratare acută. Anterior posibilităţii de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecinţă directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creştere şi rahitismul sunt deseori prezente la prima vizită la medic, acestea fiind cauzate în mare parte de hipopotasemie. Alte modificări frecvent întâlnite în stadiile timpurii includ glucozurie, proteinurie, acidoză metabolică, hipopotasemie şi hipouricemie. Declinul progresiv al funcţiei de filtrare glomerurală începe după vârsta de 6 ani şi duce către insuficienţă renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deşi transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicaţiile rezultate în urma insuficienţei renale de lungă durată - cum ar fi osteodistrofia renală, nici complicaţiile la nivelul altor organe şi sisteme. Chiar şi după transplant renal, pacienţii cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

1. Principalele manifestări din CN:

a) Simptome renale

• **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficienţa generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliţi, bicarbonaţi, calciu, glucoză, fosfaţi, carnitină, aminoacizi şi alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipaţie şi deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie şi moarte prematură a celulelor renale.

b) Simptome extrarenale

• Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis şi ochii albaştri, deşi boala poate să apară şi la bruneţi.

• Retardul de creştere este cea mai comună trăsătură, pacienţii atingând la vârsta adultă o talie cuprinsă între 124 şi 136 de cm.

• Ochii sunt afectaţi timpuriu prin depunerea cistinei în cornee şi conjunctivă, ceea ce duce la apariţia fotofobiei, lăcrimării excesive şi uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate şi periferice şi poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.

• Alte complicaţii extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluţii glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie şi în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatice scăzute ale testosteronului la băieţi şi pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăţi de mers, înghiţire, pierderea progresivă a vorbirii şi diminuarea funcţiilor intelectuale, chiar orbirea.

• În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferinţe pentru mâncare sărată, condimentată şi fierbinte şi pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.

• În forma intermediară, din adolescenţă, evoluţia clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puţin severe, iar insuficienţa renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:

• **Genetic:** Gena CTNS, care codifică cistinozina, este localizată pe braţul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutaţie din Europa de Nord este o ştergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece iniţierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili şi prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozităţile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.

• **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (LCL) cu valori crescute. Determinarea LCL necesită laboratoare specializate şi trebuie utilizate valorile de referinţă locale. În general, valorile sunt > 2 nmol cistină/mg proteină la pacienţii afectaţi, în timp ce subiecţii normali au LCL < 0,2 nmol cistină/mg proteină.

• **Oftalmologic:** confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din cornee pot să nu fie evidente în primele luni de viaţă, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienţii netrataţi.

• **Analize complementare:** Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanţă specifică scăzută, remarcându-se glucozurie excesivă şi albuminurie uşoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepţia cazului în care pacienţii sunt deshidrataţi.

3. Indicaţiile terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:

Tratamentul specific al CN implică terapie de lungă durată de eliminare a cistinei (CDT) cu cisteamină - un aminotiol care intră în lizozom unde se leagă de cistină eliminând-o din lizozom şi astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal şi terapia CDT de lungă durată au crescut speranţa de viaţă a pacienţilor cu CN. Tratamentul de succes al CN necesită un diagnostic cât mai precoce deoarece cu cât începe mai repede terapia CDT, cu atât rezultatele clinice sunt mai bune; obiectivarea eficienţei tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătăţirea funcţiei renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuşi, aderenţa strictă la tratament şi terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menţine valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel şi alte complicaţii ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat şi tulburările neuromusculare. Stricta aderenţă la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacităţii în reducerea acumulării de cistină.

4. Obiectivele terapiei cu CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:

• este indicat pentru tratamentul CN **confirmate.** Cisteamina reduce acumularea de cistină în unele celule (de exemplu leucocite, celule musculare şi hepatice) la pacienţii cu cistinoză nefropatică şi întârzie dezvoltarea insuficienţei renale şi **progresia către boală renală în stadiu final,** în cazul în care tratamentul este iniţiat în

primele faze ale bolii.

II. STABILIREA SCHEMEI DE TRATAMENT CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE

MERCAPTAMINĂ BITARTRAT ÎN CN:

a. Obiectivul terapeutic: tratamentul cu **cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat** trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul cistinozei.

• **Trecerea pacienţilor de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată** Pacienţii cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuţi la o doză zilnică totală de cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat egală cu doza zilnică totală anterioară de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată. Doza totală zilnică trebuie divizată în două şi administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m^2/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m^2/zi . Pacienţilor care sunt trecuţi de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentraţiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.

• **Pacienţi adulţi diagnosticaţi recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreţinere ţintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreţinere ţintă este de 1,3 g/m^2/zi, împărţită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranţă şi dacă concentraţia de cistină leucocitară rămâne > 1 nmol de hemicistină/mg de proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m^2/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m^2/zi.

• **Copii şi adolescenţi diagnosticaţi recent**: doza de întreţinere ţintă de 1,3 g/m^2/zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ţine cont de suprafaţă şi de greutate.

Greutate în kilograme	Doza recomandată în mg la fiecare 12 ore*)
0 - 5	200
5 - 10	300
11 - 15	400
16 - 20	500
21 - 25	600
26 - 30	700
31 - 40	800
41 - 50	900
> 50	1000

*) Pot fi necesare doze mai crescute pentru atingerea concentraţiei ţintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m^2/zi

• **Grupe speciale de pacienţi:**

- pacienţi cu tolerabilitate scăzută au totuşi beneficii semnificative în cazul în care concentraţiile cistinei leucocitare sunt sub 2 nmol hemicistină/mg proteină (măsurată prin analiza leucocitară mixtă). Doza de cisteamină poate fi crescută până la un maximum de 1,95 g/m^2/zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m^2/zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creştere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranţei şi cu o incidenţă crescută a reacţiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată iniţial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupţiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creşterea progresivă până la valoarea dozei adecvate.

- pacienţi care efectuează şedinţe de dializă sau post-transplant: ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puţin tolerate (adică provoacă mai multe reacţii adverse) la pacienţii care efectuează şedinţe de dializă. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea strictă a concentraţiilor de cistină leucocitară.

- pacienţi cu insuficienţă renală: în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentraţiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

- pacienţi cu insuficienţă hepatică: în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentraţiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

b. Mod de administrare:

• Acest medicament poate fi administrat prin înghiţirea capsulelor intacte, precum şi prin presărarea conţinutului capsulelor (granule cu înveliş de protecţie gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conţinutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.

• Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul îşi aminteşte de omiterea dozei cu mai puţin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunţa la doza omisă şi va reveni la schema obişnuită de tratament. Nu se va dubla doza.

• Administrarea cu alimente: cisteamina bitartrat poate fi administrată cu suc de fructe acid sau cu apă. Cisteamina bitartrat nu trebuie administrată cu alimente bogate în lipide sau proteine sau cu alimente îngheţate, cum este îngheţata. Pacienţii trebuie să încerce să evite în mod constant mesele şi produsele lactate timp de cel puţin 1 oră înainte şi 1 oră după administrarea cisteaminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Dacă repausul alimentar în această perioadă nu este posibil, se consideră acceptabil să se consume doar o cantitate mică (~ 100 de grame) de alimente (preferabil carbohidraţi) în timpul orei dinainte sau de după administrarea cisteaminei sub formă de mercaptamină bitartrat. Este important ca cisteamina sub formă de mercaptamină bitartrat să fie administrat în raport cu consumul de alimente într-un mod constant şi reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspiraţie, capsulele trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.

• Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă uşor conţinutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină şi aliment. Întreaga cantitate de amestec trebuie consumată. Aceasta poate fi urmată de consumul a 250 ml dintr-un lichid acid acceptabil - suc de fructe (de exemplu, suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid) sau apă. Amestecul trebuie consumat în decurs de 2 ore de la preparare şi trebuie ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

• Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă uşor conţinutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină şi aliment moale. Amestecul trebuie administrat apoi prin intermediul unei sonde de gastrostomă, al unei sonde nazogastrice sau al unei sonde de gastrostomă-jejunostomă. Amestecul trebuie administrat în decurs de 2 ore de la preparare şi poate fi ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

• Presărarea în suc de portocale sau orice alt suc de fructe acid sau apă: capsulele pentru doza de dimineaţă sau cea de seară trebuie deschise, iar conţinutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100 - 150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opţiuni de administrare a dozei:

- opţiunea 1/seringă: se amestecă uşor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină şi suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru administrare.
- opţiunea 2/cană: se amestecă uşor timp de 5 minute într-o cană sau se agită uşor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac şi cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină şi suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare şi trebuie ţinut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

A se vedea Anexa 1- RCP

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE

MERCAPTAMINĂ BITARTRAT în CN:

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu **CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**.

2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau şoc anafilactic.

3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.
4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obişnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.
5. Encefalopatie manifestată prin letargie, somnolenţă, depresie, convulsii
6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenţionează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii şi alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant şi obstetrician.
7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluţiei.

IV. EVALUAREA ŞI MONITORIZAREA PACIENŢILOR CU CN LA INIŢIEREA ŞI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT

COPIL	
	Creştere şi nutriţie
	Analize de biochimie din sânge şi evaluarea funcţiei renale
	Evaluarea funcţiei tiroidiene, a toleranţei la glucoză şi a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)
	Măsurarea valorilor cistinei leucocitare şi ajustarea dozelor de tratament
	Examinare oftalmologică
	Status neurocognitiv
ADULT	
	Examinare oftalmologică
	Măsurarea valorilor cistinei leucocitare şi ajustarea dozelor de tratament
	Analize de biochimie din sânge şi evaluarea funcţiei renale
	Evaluare endocrinologică (tiroidă, pancreas, gonade)
	Examinare neurologică/musculară
	Evaluarea funcţiei pulmonare (spirometrie)
	Pacienţii cu transplant renal urmăriţi de către nefrologi
	Consiliere cu privire la problemele sociale şi ocupaţionale

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Genotip Anamneză Examen clinic obiectiv (greutate, înălţime)	Iniţial Iniţial Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni
Nefrologică	Cistina leucocitară Alterarea funcţiei renale. Examen de urină, Urocultură, Creatinină Evaluare post-transplant	Iniţial, la fiecare 6/12 luni/*) Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni Iniţial, la fiecare 3/6/12 luni În funcţie de caz/*)
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	 Iniţial, la fiecare 6/12 luni Iniţial/*)
Afectarea funcţiei pulmonare	Spirometrie	Cel puţin o dată/an/*)
Afectarea funcţiei cognitive	Evaluare psihologică	Iniţial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Examen clinic RMN cerebral	Iniţial, la fiecare 6/12 luni *)
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examenul lămpii cu fantă	Iniţial/12 luni/*)
Endocrinologică	Evaluarea funcţiei tiroidiene, a toleranţei la glucoză şi a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)	Iniţial/3/12 luni/*)
Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agenţia Naţională a medicamentului	Monitorizare continuă

NOTĂ *) Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariţia unor complicaţii/evenimente renale sau cerebrovasculare

V. PRESCRIPTORI

Medicii din specialităţile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.

Referinţe:

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. N Engl J Med 2002 Jul 11;347(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMra020552.
2. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. Pediatr Nephrol 2013 Jan;28(1):51-9. doi: 10.1007/s00467-012-2242-5. Epub 2012 Aug 18.
3. Cystinosis Research Network (2014)
4. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nat Genet 1998 Apr;18(4):319-24. doi: 10.1038/ng0498-319.
5. Emma et al. (2014)
6. Elenberg, E., Norling, L., Kleinman, R. et al. Feeding problems in cystinosis. Pediatr Nephrol 12, 365-370 (1998). https://doi.org/10.1007/s004670050467.
7. Ballantyne and Trauner (2000)
8. Gahl et al. (2007)
9. Nesterova and Gahl (2008)
10. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, Charbit M, Moyse D, Legendre C, Lesavre P, Cochat P, Servais A. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int. 2012 Jan;81(2):179-89. doi: 10.1038/ki.2011.277.
11. Ballantyne, Scarvie et al. (1997)
12. Spilkin AM, Ballantyne AO, Babchuck LR, Trauner DA. 2007. Non-Verbal Deficits in Young Children With a Genetic Metabolic Disorder: WPPSI-III Performance in Cystinosis. Am J Med Genet Part B 144B:444-447
13. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol. 2011Feb;26(2):205-15. doi: 10.1007/s00467-010-1627-6.
14. Cherqui S. Cysteamine therapy: a treatment for cystinosis, not a cure. Kidney Int. 2012;81(2):127-129. doi:10.1038/ki.2011.301
15. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94. doi:10.1093/ndt/gfu090
16. Kimonis, V. E., Troendle, et al. (1995). Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80(11), 3257-3261.
17. Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Longterm outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. Pediatr Nephrol. 2010 Dec;25(12):2459-67. doi: 10.1007/s00467-010-1641-8.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.

I. Definiţia afecţiunii:

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o patologie autoimună cronică inflamatorie a sistemului nervos central. În SM, sistemul imun atacă tecile de mielină, oligodendrocitele şi axonii cauzând deficit neurologic, tulburări psihice şi de cogniţie. SM a fost clasificată conform evoluţiei clinice în: recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă şi progresiv-recurenta.

Dificultatea la mers este frecventă la pacienţii cu SM şi are un impact major asupra calităţii vieţii.

Dizabilitatea la mers reprezintă o povară economică şi socială, conducând la pierderea productivităţii şi a independenţei.

II. Stadializarea afecţiunii:

Scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS - Expanded Disability Status Scale) va fi folosită şi instrument de evaluare. EDSS variază de la 0 la 10 în unităţi incrementale de 0,5 care reprezintă în mod secvenţial niveluri mai ridicate de dizabilitate, în care 0 se referă la examinarea neurologică normală şi 10 se referă la decesul cauzat de scleroză multiplă.

Tratamentul poate fi administrat pacienţilor diagnosticaţi cu scleroză multiplă care prezintă invaliditate la mers evaluată prin scala EDSS 4-7, la pacienţii adulţi cu scleroză multiplă.

III. Criterii de includere

- Vârsta: peste 18 ani
- Diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă şi progresiv-recidivantă conform criteriilor McDonald 2017 revizuite, în urmă cu cel puţin 3 luni
- Scor EDSS între 4.0 - 7.0 (inclusiv)
- Prezenţa dificultăţilor la mers

IV. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate cunoscută la fampiridină, substanţe care conţin piridină, sau orice alt ingredient aflat în compoziţia tabletei de Fampiridină
- Pacienţi cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (Clearance al creatininei < 80 mL/min/1.73 m^2)
- Utilizarea concomitentă cu medicamente care acţionează ca inhibitori ai transportului cationilor organici 2 (OCT2) de exemplu: amprenavir, ciclosporina, cimetidină, dexametazonă, esomperazol, estradiol, famotidină, pirimetamină, probenecid, procainamidă, rabeprazol, ranitidină, ritonavir, testosteron, tipranavir, trimetoprim.
- Pacienţii care prezintă crize convulsive în antecedente sau în prezent.

V. Modalitate de administrare (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- **Doza**: 10 mg de două ori pe zi, administrat la interval de 12 ore (un comprimat dimineaţa şi unul seara)
- Nu este necesară administrarea cu frecvenţă mai mare sau la dozele mai mari decât cele recomandate
- Comprimatele nu trebuie luate împreună cu alimente, se administrează pe cale orală.
- Studiile clinice au identificat apariţia beneficiilor clinice în decurs de 2 până la 4 săptămâni
- În cazul evidenţierii beneficiului clinic, tratamentul se poate continua până la o durată de minim 6 luni.
- **Durata medie a tratamentului**: Până la declinul abilităţii la mers.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Se recomandă utilizarea unei evaluări a capacităţii de mers, de exemplu Testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanţă de aproximativ 7 m (T25FW - Timed 25 Foot Walk) sau scala mersului pe jos în 12 itemi pentru scleroza multiplă (MSWS12 - Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale) pentru evaluarea progreselor în decurs de două până la patru săptămâni.

VI. Criterii de excludere din tratament:

- Reacţii adverse severe
- Comorbidităţi - Insuficienţă renală severă (Clearance al creatininei < 50 mL/min/1.73 m^2);
- Pacienţi care dezvoltă crize convulsive pe perioada tratamentului (tratamentul cu fampiridină creşte riscul de apariţie a crizelor convulsive, trebuind administrat cu precauţie în prezenţa factorilor de risc care ar putea scădea pragul de apariţie)
- Non-responder: La pacienţii care prezintă un declin al abilităţii la mers, cu absenţa îmbunătăţirii scorului T25FW sau MSWS-12 cu cel puţin 20% faţă de săptămâna 0 la două săptămâni de la iniţierea tratamentului se vor căuta alte cauze etiologice, respectiv se va sista tratamentul timp de două săptămâni, cu reevaluare ulterioară a simptomatologiei.

VII. Reluare tratament (condiţii)

- După perioada de wash-out de două săptămâni la pacienţii non-responder se face reevaluarea stării de dizabilitate a pacientului prin scorul T25FW şi MSWS12. La constatarea îmbunătăţirii dizabilităţii cu cel puţin 20% faţă de săptămâna 0, se consideră că pacientul prezintă beneficiu clinic şi va continua tratamentul pentru cel puţin 6 luni.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se mai constată niciun beneficiu clinic după evaluarea ulterioară perioadei de wash-out.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea Neurologie cu experienţă în tratamentul sclerozei multiple.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 274 cod (B01AF03): DCI EDOXABANUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021 şi abrogat prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB*)

***) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.**

I. Indicaţii şi criterii de includere

Adulţi (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă

Evolocumab este indicat ca adjuvant la dietă la adulţi cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă şi non-familială) sau cu dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi la care nu a fost posibilă obţinerea valorilor ţintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiante la pacienţi cu intoleranţă la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic şi explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestatice, utilizarea de medicamente cu potenţial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil şi bilanţul lipidic va fi reevaluat.

II. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată de evolocumab este fie de 140 mg la interval de două săptămâni fie de 420 mg o dată pe lună, ambele doze fiind echivalente clinic.

Ţintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

Clase de risc		**Ţinta de LDL-colesterol**
RCV foarte crescut	Indivizi cu cel puţin una din următoarele: • BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC şi AIT şi BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (> 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide. • DZ cu afectare de organ ţintă sau ≥ 3 FR majori sau DZ tip 1 şi durata > 20 de ani	< 55 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament

	• BRC severă (RFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) • Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major • SCORE ≥ 10%.	
RCV crescut	Indivizi cu: • Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului > 310 mg/dL sau LDL colesterol > 190 mg/dL sau TA ≥ 180/110 mmHg • Hipercolesterolemie familială fără alt FR major • Pacienţii cu DZ cu durata ≥ 10 ani, fără afectare de organ-ţintă şi cu FR adiţionali • BRC moderată (RFGe = 30 - 59 mL/min/1,73 m^2) • SCORE ≥ 5% şi < 10%	< 70 mg/dl şi reducerea cu ≥ 50% din valoarea pre-tratament
RCV moderat	• Pacienţi cu DZ tineri (< 35 ani în DZ tip 1, < 50 ani în DZ tip 2), cu durata < 10 ani şi fără FR adiţionali • SCORE ≥ 1% şi < 5%	< 100 mg/dl
RCV scăzut	• SCORE < 1%	< 116 mg/dl

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieţii), cu excepţia situaţiilor în care apare intoleranţă, contraindicaţii.

Evolocumab se administrează sub formă de injecţie subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a braţului. Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.

Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 de minute.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecţiei la fiecare administrare. Evolocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupţii cutanate, echimoze, eritem, inflamaţii sau infecţii cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în acelaşi loc de administrare a injecţiei.

III. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Precauţii de administrare

Evolocumab trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist care a iniţiat şi monitorizat tratamentul.

VI. Prescriptori

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum şi cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.

I. Indicaţia terapeutică

1. Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbaţi adulţi, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică

2. Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbaţi adulţi, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)

II. Criterii de includere

Indicaţia 1:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absenţa metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic - cu excepţia metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcaţia iliacă;
- pacienţi cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** şi cu **risc crescut de a dezvolta boală metastatică**, conform definiţiilor de mai jos:

• **cancerul de prostată rezistent la castrare, non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociaţiei Europene de Urologie (EAU, ediţia 2020) printr-un **nivel al testosteronului < 50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru)** asociat cu **progresia biochimică**, adică **3 creşteri consecutive ale PSA** la o distanţă de cel puţin o săptămână, rezultând **două creşteri de minim 50% faţă de valoarea nadir (cea mai mică)** şi un **PSA> 2 ng/ml*).**

• **riscul crescut pentru apariţia determinărilor secundare la distanţă** a fost apreciat în trialul clinic de înregistrare pentru această indicaţie (SPARTAN) prin **timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; se consideră ca pacienţii care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă şi deces specific cancerului de prostată.

---

*) Criteriul "**o valoare PSA > 2 ng/ml**", din definiţia de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimină cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

Indicaţia 2:

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- cel puţin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
- pacienţi cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)

II. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- pacienţi care întreţin relaţii sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepţie foarte eficientă pe parcursul tratamentului şi timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamidă.
- tratament anterior cu antiandrogeni de generaţie nouă (ex. enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenţia urologica (ex. obstrucţia căilor urinare moderată sau severă sau apariţia hidronefrozei, datorită tumorii primare)*);
- hipertensiune arterială necontrolată*).
- antecedente de convulsii sau prezenţa unei afecţiuni care predispune la apariţia acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)*);

---

*) medicul curant va aprecia dacă prezenţa acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile tratamentului depăşesc riscurile potenţiale asociate cu aceste comorbidităţi (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri şi va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamidă).

Doar pentru indicaţia 1:

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

Doar pentru indicaţia 2:

- ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;
- metastaze ganglionare şi/sau viscerale în absenţa metastazelor osoase.

III. Tratament

Posologie

Forma farmaceutică - comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare - cutie cu 120 cp; comprimat filmat de 240 mg - cutie cu 30 cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg sau un comprimat de 240 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

- Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente.
- La pacienţii fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamidă.
- Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiaşi zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
- Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă
- Dacă un pacient prezintă o reacţie adversă cu grad de toxicitate ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă şi nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeaşi doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu Apalutamida, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potenţialul de apariţie a torsadei vârfurilor.

Categorii speciale de pacienţi

• **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

• **Copii şi adolescenţi:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii şi adolescenţi

• **Insuficienţă renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populaţie de pacienţi. Dacă se iniţiază tratamentul, pacienţii trebuie monitorizaţi din perspectiva reacţiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.

• **Insuficienţă hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Clasa A şi, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienţi.

Atenţionări speciale - riscul pentru apariţia convulsiilor

• Dacă pacienţii dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienţii trataţi concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN şi TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienţii cărora li s-a administrat apalutamidă şi la 0,2% dintre pacienţii trataţi cu placebo. Aceste studii au exclus pacienţii cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanţi pentru convulsii. Nu există experienţă clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienţii care au prezentat convulsii.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea tratamentului:

Recomandări pentru investigaţii efectuate înainte de iniţierea tratamentului*):

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologica (pentru excluderea unor posibili factori predispozanţi pentru convulsii)

Recomandări pentru investigaţii efectuate periodic pe parcursul tratamentului*):

- hemoleucograma şi analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică periodica (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; IRM).

_____

*) medicul curant va stabili investigaţiile necesare pentru fiecare pacient în parte.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamidă:

- progresia bolii, respectiv apariţia metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicaţia 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicaţia 2).

• PSA (variaţia acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicaţia 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicaţia 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variaţia în creştere a PSA (în absenţa progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamidă.

- decizia medicului sau a pacientului.
- toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

VIII. Prescriptori:

Iniţierea 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 desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 277 cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

I. Indicaţii:

Prevenirea şi tratamentul deficitului clinic de vitamina B1, care nu se poate remite prin măsuri dietetice la pacienţii cu diabet zaharat. Tratamentul neuropatiilor şi a tulburărilor cardiovasculare care sunt induse de carenţa de vitamina B1 la pacienţii cu diabet zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

- pacienţi cu diabet zaharat şi cu deficit clinic de vitamina B1
- pacienţii cu diabet zaharat cu diagnostic de neuropatie şi/sau tulburări cardiovasculare induse de deficitul de vitamina B1

III. Doze şi mod de administrare:

Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 300 mg, odată pe zi, la persoanele adulte cu vârsta peste 18 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului:

După 4 săptămâni de la iniţierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea de benfotiamină.

V. Contraindicaţii:

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi.
- la pacienţii cu insuficienţă hepatică se impune administrarea cu precauţie a benfotiaminei

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu benfotiamina va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 278 cod (A11DBN1): DCI COMBINAŢII*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

I. Indicaţii:
Pacienţi cu diabet zaharat cu polineuropatie diabetica şi/sau alte afecţiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamina B1 (tiamina) şi vitamina B6 (piridoxina).
II. Criterii de includere în tratamentul specific:
- pacienţii adulţi, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu deficit clinic de vitamina B1 şi B6
- pacienţii adulţi, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat , cu diagnostic de neuropatie şi/sau boli ale sistemului nervos induse de deficitul de vitamina B1 şi B6.
III. Doze şi mod de administrare:
Doza uzuală este dependenta de concentraţia preparatelor.
• Pentru Milgamma N (40 mg/90 mg/250 µg): Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori pe zi. În cazuri mai puţin severe şi în cazul unei ameliorări semnificative, se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic.
• Pentru Milgamma (50 mg/0,2250 mg): Doza recomandată este de 1 drajeu de 4 ori pe zi.
• Pentru Milgamma 100 mg + 100 mg (100 mg/100 mg): Doza recomandată este de 1 drajeu pe zi. În cazuri acute doza poate fi crescuta la 1 drajeu de 3 ori pe zi
• Pentru Neuromultivit R (100 mg/200 mg/0,2 mg): Doza recomandată este de 1 comprimat de 3 ori pe zi
• Pentru Milgamma NA fiole(100 mg/50 mg): Doza recomandată este de:
- pentru începerea tratamentului/afecţiuni acute : 1 ml (1 fiolă) soluţie injectabilă Milgamma NA o dată pe zi
- pentru tratamentul de întreţinere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluţie injectabilă Milgamma NA, săptămânal.
IV. Monitorizarea tratamentului:
După 4 săptămâni de la iniţierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea de combinaţiei.
V. Contraindicaţii:
- hipersensibilitate la substanţa activa sau la excipienţi.
- tumori maligne
VII. Întreruperea tratamentului:
Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinaţia de vitamina B1 şi B6 va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.
VIII. Prescriptori:
Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina interna, medici de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:
1. Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.
În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:
- **forma uşoară**, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- **forma moderată**, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- **forma severă**, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).
Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.[i])

[i]) WFH, 2020 https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2020/26/S6 (accesat pe 5 ianuarie 2021).

2. Manifestările hemoragice:
- fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 şi 3).

Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale
Uşoară (F VIII- 40%)	Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale

Tabel nr. 2: Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvenţa (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii musculare	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

Tabel nr. 3: În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viaţa în pericol
Articulaţii	Cerebrale (SNC)
Musculatura şi ţesuturile moi	Gastrointestinale (GI)
Bucale/nazale/intestinale	Gât/faringe
Hematurie	Traumatisme severe

3. Protocol de diagnostic iniţial al hemofiliei congenitale:
Diagnosticul
Suspiciunea de diagnostic
• anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
• diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);
• circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).
Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie
• timp parţial de tromboplastină activat (TPTA);
• timp de consum de protrombină;
• timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
• corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei - determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX.

II. INDICAŢII TERAPEUTICE:

Tratamentul şi profilaxia hemoragiilor la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).[ii])

Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătăţire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Fracţiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a creşte timpul de înjumătăţire plasmatică.[iii])

[ii]) RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.3.

[iii]) RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.8.

III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (uşoară, moderată sau severă).

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbat 80;
- Reacţii alergice cunoscute la proteine de şoarece sau hamster;
- Pacienţii cu vârsta de sub 12 ani.

IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU RURIOCTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

1. Doze

Doza şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului.

Numărul de unităţi de factor VIII administrat este exprimat în unităţi internaţionale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentraţiei stabilit de OMS pentru medicamentele care conţin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferinţă, în unităţi internaţionale (relativ la un standard internaţional pentru factorul VIII în plasmă).

O unitate internaţională (UI) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

2. Mod de administrare

Rurioctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcţie de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **40 până la 50 UI de Rurioctocog alfa pegol per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile**. Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.[iv])

În cadrul studiului CONTINUATION, pacienţii cu vârsta ≥ 12 ani din grupul care a primit tratament profilactic cu doză fixă administrată de două ori pe săptămână, care nu au prezentat sângerări spontane timp de 6 luni, pot trece la administrarea la fiecare 5 zile şi, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.[v])

[iv]) RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.4.

[v]) Chowdary, P, Mullins, ES, Konkle, BA, et al.: Long-term safety and efficacy results from a phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2020; 26: e168-e178. https://doi.org/10.1111/hae.14052.

4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observaţia empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unităţi internaţionale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5

Cantitatea administrată şi frecvenţa de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacităţii clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % faţă de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare şi în intervenţiile chirurgicale:

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie		
• Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavităţii bucale.	20 - 40	• Se repetă injecţiile la interval de 12 - 24 de ore, cel puţin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluţia durerii, sau până la vindecare
• Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom	30 - 60	• Se repetă injecţiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3 - 4 zile sau mai mult, până la dispariţia durerii şi a manifestărilor acute de dizabilitate.
• Hemoragii care pun viaţa în	60 - 100	• Se repetă injecţiile la interval de 8 până la 24 de

pericol.		ore, până la îndepărtarea pericolului.
Intervenţie chirurgicală • Minoră Inclusiv extracţii dentare • Majoră	30 - 60 80 - 100 Pre şi post operator	• La interval de 24 de ore cel puţin o zi, până la vindecare. • Se repetă injecţiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obţine vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puţin 7 zile, pentru a menţine un nivel al activităţii factorului VIII de 30 - 60% (UI/dl).

Copii şi adolescenţi

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii şi adolescenţi (12 până la 18 ani) este acelaşi ca la pacienţii adulţi.

Tratamentul profilactic la pacienţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani este similar cu cel la pacienţii adulţi.

Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.

V. CONTRAINDICAŢII:

Hipersensibilitate la substanţa activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienţi.

Reacţii alergice cunoscute la proteine de şoarece sau hamster.

VI. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacţii alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi usturime la nivelul locului injecţiei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupţie cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, stare de nelinişte, tahicardie, senzaţie de constricţie toracică, furnicături, vărsături, respiraţie şuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv şoc);

- siguranţa Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienţi cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% faţă de normal) trataţi anterior, cărora li s-a administrat cel puţin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;[vi])

[vi]) RCP Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.6.

Atenţionări şi precauţii:

- în cazul apariţiei simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;

- formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecţiunii, precum şi cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Relevanţa clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariţie a unui răspuns clinic insuficient, în comparaţie cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

- Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic "nu conţine sodiu".

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare şi a statusului articular;

- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată şi a frecvenţei de repetare a perfuziilor.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 280 cod (C09BB02): DCI COMBINAŢII (ENALAPRILUM + LERCANIDIPINUM)[*)]

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

I. Indicaţia terapeutică - hipertensiune arterială esenţială la pacienţii adulţi

II. Criterii de includere în tratament:

Pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială esenţială:

- a căror tensiune arterială nu este controlata în mod adecvat cu doza de enalapril de 20 mg administrată în monoterapie, pentru care se se poate iniţia tratamentul cu Combinaţia fixă Enalapril + Lercanidipinum 20 mg/10 mg

- a căror tensiune arterială nu este controlata în mod adecvat cu doza de lercanidipinum de 10 mg administrată în monoterapie, pentru care se se poate iniţia tratamentul cu Combinaţia fixă Enalapril + Lercanidipinum 10 mg/10 mg

- a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat cu asocierea enalapril 20 mg - lercanidipină 20 mg, substanţele active fiind administrate sub formă de comprimate separate, pentru care se se poate iniţia tratamentul cu Combinaţia fixă Enalapril + Lercanidipinum 20 mg/20 mg.

III. Criterii de excludere/contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la oricare inhibitor al ECA, blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sau la oricare dintre excipienţi;

- Antecedente de angioedem determinat de un tratament anterior cu un inhibitor ECA

- Angioedem ereditar sau idiopatic;

- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină;

- Obstrucţie a tractului de ejecţie de la nivelul ventricului stâng, incluzând stenoză aortică;

- Insuficienţă cardiacă congestivă netratată;

- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în luna anterioară);

- Insuficienţă hepatică severă;

- Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), incluzând pacienţi care efectuează şedinţe de hemodializă;

- Administrare concomitentă cu: inhibitori puternici ai CYP3A4, ciclosporină, grepfruit sau suc de grepfruit;

- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie iniţiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;

- Administrarea concomitentă cu medicamente care conţin aliskiren la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m2);

IV. Tratament

- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate de enalapril şi lercanidipină. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanţă cu ţinta valorilor tensionale, cu scopul recomandat al tratamentului şi cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se ţină cont de riscul potenţial al reacţiilor adverse. Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, de preferat dimineaţa, cu cel puţin 15 minute înainte de masă.

- Utilizarea la pacienţi vârstnici: doza trebuie stabilită ţinând cont de funcţia renală a pacientului;

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, cu sau fără insuficienţă renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat sub supraveghere medicală,

iar pacienţii trebuie urmăriţi îndeaproape, ori de câte ori doza de enalapril şi/sau diuretic este modificată. Măsuri similare se pot aplica pacienţilor cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrală vasculară;
- Boala de nod sinusal: lercanidipina trebuie administrată cu prudenţă la pacienţii cu boală de nod sinusal fără stimulator cardiac;
- Insuficienţă ventriculară stângă: este necesară precauţie;
- Boală cardiacă ischemică: este necesară precauţie;
- În insuficienţa renală: este necesară precauţie în special la iniţierea tratamentului cu enalapril la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Potasemia şi creatininemia trebuie monitorizate în timpul tratamentului;
- Hipertensiunea arterială renovasculară: la pacienţii cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi funcţional unic, în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA există un risc crescut de apariţie a hipotensiunii arteriale sau a insuficienţei renale. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici şi cu o stabilire atentă a dozelor iar funcţia renală trebuie monitorizată;
- Transplant renal: utilizarea de enalapril-lercanidipină nu este recomandată;
- Insuficienţă hepatică: La pacienţii la care apare icter sau prezintă o creştere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice în timpul administrării de inhibitori ECA, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt şi instituit tratament adecvat; este necesară precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată
- Dializă peritoneală: apariţia unui efluent peritoneal tulbure la pacienţii care efectuează dializă peritoneală. Turbiditatea este determinată de creşterea concentraţiei trigliceridelor în efluentul peritoneal;
- Neutropenie/agranulocitoză: Enalaprilul trebuie utilizat cu prudenţă maximă la pacienţii cu boală vasculară de colagen, la cei care urmează tratament cu imunosupresoare, alopurinol, procainamidă sau dacă sunt prezenţi mai mulţi dintre aceşti factori de risc, mai ales în prezenţa unei insuficienţe renale preexistente. Dacă se utilizează enalapril la aceşti pacienţi, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienţii trebuie instruiţi să raporteze medicului orice semn de infecţie;
- Hipersensibilitate/angioedem: poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea de enalapril iar pacientul trebuie monitorizat cu atenţie, pentru asigurarea faptului că simptomele au dispărut complet, înainte de externarea din spital;
- Reacţii anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de insecte: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare desensibilizare;
- Reacţii anafilactoide în timpul LDL-aferezei: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare procedură de afereză;
- La pacienţii cu diabet zaharat trataţi cu antidiabetice orale sau insulină: iniţierea terapiei cu inhibitor ECA cu monitorizare strictă în special în prima lună, pentru depistarea hipoglicemiei;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu cu enalapril nu este recomandată; asocierea cu blocante ale receptorilor de angiotensină II sau cu aliskiren nu este recomandată; inductorii CYP3A4 (fenitoină, carbamazepină, rifampicină) reduc concentraţia plasmatică a lercanidipinei;
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie iniţiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Rasa neagră: eficienţă mai redusă;
- Alăptare: enalapril-lercanidipină nu este recomandat în timpul alăptării;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
- Hipotensiune arterială simptomatică, apariţia efectelor adverse majore conform RCP

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialităţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 281 cod (C09DB05): DCI COMBINAŢII (IRBESARTANUM + AMLODIPINUM)*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

I. Indicaţia terapeutică - hipertensiune arterială esenţială la pacienţii adulţi

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu hipertensiune arterială esenţială a căror tensiune arterială este deja controlată cu irbesartan şi amlodipină administrate în asociere la aceleaşi doze ca şi cele din medicamentul combinat.

III. Criterii de excludere/contraindicaţii:
- Hipersensibilitate la irbesartan, amlodipină, derivaţi de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi în RCP;
- Şoc (inclusiv şoc cardiogen);
- Obstrucţionarea tractului de ejecţie al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);
- Insuficienţă cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;
- Trimestrele al doilea şi al treilea de sarcină;
- Hipotensiune arterială severă;
- Utilizarea concomitentă cu aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (rata de filtrare glomerulară (RFG) < 60 mL/min/1,73 m2)

IV. Tratament
- Tratamentul cu combinaţia în doză fixă trebuie iniţiat numai după stabilirea dozelor adecvate pentru fiecare componentă (amlodipină şi irbesartan). Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, cu sau fără alimente;
- Doza maximă recomandată este de irbesartan 300 mg/amlodipină 10 mg;
- Utilizarea la pacienţi vârstnici: Schemele obişnuite de administrare sunt recomandate la vârstnici, dar, din cauza prezenţei amlodipinei, creşterea dozei trebuie efectuată cu grijă;
- Utilizarea la pacienţi cu insuficienţă renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală;
- Utilizarea la pacienţi cu insuficienţă hepatică: din cauza prezenţei amlodipinei, medicamentul trebuie administrat cu precauţie;

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
- Criza hipertensivă: nu există date privind siguranţa şi eficacitatea;
- Depleţie volemică şi sodică: trebuie corectate înainte de iniţierea tratamentului cu combinaţia în doză fixă de irbesartan/amlodipină;
- Hipertensiune arterială renovasculară: risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu şi irbesartan ;
- Stenoză valvulară aortică şi mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: este indicată o precauţie specială;
- Aldosteronism primar: utilizarea irbesartanului nu este recomandată;
- Sarcină: atunci când este confirmată sarcina, tratamentul cu irbesartan/amlodipină, combinaţie în doză fixă trebuie întrerupt cât mai curând posibil şi, dacă este cazul, trebuie iniţiat un tratament alternativ
- Insuficienţă cardiacă: amlodipina trebuie administrată cu precauţie;
- Insuficienţă hepatică: tratamentul cu amlodipină trebuie iniţiat cu doza aflată la limita inferioară a intervalului de doze şi este necesară precauţie atât la iniţierea tratamentului, cât şi la creşterea dozei;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
- Hipotensiune arterială simptomatică, apariţia efectelor adverse majore conform RCP

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie.

Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialităţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

I. Indicaţii terapeutice

Adulţi şi adolescenţi

Dupilumab este indicat la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, ca terapie adăugată de întreţinere pentru astm sever, însoţit de inflamaţie de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreţinere.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani

Dupilumab este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani, ca terapie adăugată de întreţinere pentru astm sever, însoţit de inflamaţie de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreţinere.

Inflamaţia de tip Th2 este o componenta importanta în mecanismul fiziopatologic al astmului.

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care exercită o acţiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) şi interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 Rα/γc), precum şi semnalizarea celulară a IL-4 şi IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 Rα/IL-13Rα). IL-4 şi IL-13 sunt factorii principali implicaţi în afecţiunile inflamatorii de tip Th2 la om, cum este astmul de tip Th2.

La pacienţii trataţi cu Dupilumab se produce blocarea timpurie a cascadei inflamatorii de tip Th2, interferând receptorii specifici pentru IL-4 şi IL-13 şi determinând un efect în lanţ asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.

II. Criterii de includere a pacienţilor cu astm sever în tratament cu dupilumab

a) Criterii de includere:

1. Adulţi şi adolescenţi cu astm sever cu vârsta de 12 ani şi peste;
2. Copii cu astm sever cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani
3. Pacienţi cu astm sever inadecvat controlat (având exacerbări în ultimul an) cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) sau controlaţi doar cu doze de corticosteroizi de administrare orală (CSO) (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienţi corticodependenţi) care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip Th2 şi conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA 2022) încă prezintă:

- Eozinofile în sânge ≥ 150 elemente/μL şi mai puţin de 1500 elemente/μL

sau

- FeNO ≥ 20 ppb

sau

- Eozinofile în sputa ≥ 2%

sau

- Elemente ale astmului alergic (pacienţi sensibilizaţi la un aeroalergen având IgE > 30 UI/ml - 1300 UI/ml)

sau

- Necesitatea menţinerii CSO pentru a asigura controlul şi lipsa exacerbărilor frecvente (≥ 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

Dacă eozinofilele şi/sau FeNO nu sunt crescute se recomandă repetarea de până la 3 ori a determinărilor, la cel puţin 1 - 2 săptămâni de la oprirea OCS sau de la reducerea la cea mai mică doză de OCS necesară pentru un control relativ al bolii.

4. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);

b. managementul corect al comorbiditităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete sau vaping);

5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2022, definită prin una dintre:

a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

b. exacerbări frecvente (≥ 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

*CSO - corticoterapie orala

*CSI - corticoterapie inhalatorie

*FeNO - fracţia de oxid nitric în aerul exhalat

b) Criterii de excludere din tratamentul cu dupilumab

- copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronşic sever

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate/intoleranţă la dupilumab sau la unul din excipienţi

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată la adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste):

La următoarele categorii de pacienţi se recomanda o doză iniţială de 600 mg (două injecţii de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni

- pacienţi cu astm sever şi care se află în tratament de menţinere cu corticosteroizi orali
- pacienţi cu astm sever şi dermatită atopică moderată până la severă concomitentă
- adulţi cu astm sever şi cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoţită de polipoză nazală

Pentru toţi ceilalţi pacienţi, se recomanda o doză iniţială de 400 mg (două injecţii de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doza recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani, în funcţie de greutate:

Greutate corporală a pacientului	Dozele iniţială şi ulterioare
15 kg - 30 kg	100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
30 kg - 60 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
60 kg sau peste	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

La copiii cu astm bronşic şi dermatită atopică severă asociată, conform indicaţiei aprobate, doza recomandată este:

Greutate corporală a pacientului	Doză iniţială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puţin de 60 kg	300 mg (o injecţie de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*), începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecţii de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

*) Doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

2. Durata terapiei: dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită la prima reevaluare (la 4 luni de la iniţiere, conform GINA 2022) şi apoi cel puţin anual, în funcţie de gradul de control, estimat prin severitatea afecţiunii şi prin frecvenţa exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat încă 6 - 12 luni pentru pacienţii la care se menţine răspunsul parţial favorabil, apoi reevaluare.

Medicaţia va fi prelungită apoi doar la cei cu răspuns bun, în baza evaluării anuale.

3. Mod de administrare

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienţi este seringa preumplută de dupilumab.

Dupilumab se administrează injectabil, subcutanat, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepţia unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical, şi în regiunea superioară a braţului. Administrarea la nivelul regiunii superioare a braţului este recomandată doar dacă dupilumab este administrat de o altă persoană .

Fiecare seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut sunt pentru o singură utilizare.

Pentru doza iniţială de 600 mg se administrează consecutiv două injecţii de 300 mg, în două locuri de administrare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecţiei, la fiecare injecţie în parte.

Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Tratamentul cu dupilumab poate fi administrat injectabil la domiciliu, dacă medicul curant stabileşte că acest lucru este adecvat, fie prin autoadministrare, fie administrat de persoana care îngrijeşte pacientul.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere, în spital sau în cabinetul medical al specialistului ce iniţiază terapia.

Pacienţilor şi/sau persoanelor care îngrijesc pacienţii trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea şi administrarea dupilumab, anterior utilizării.

În cazul pacienţilor copii, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani, administrarea primelor două doze de dupilumab se vor face sub supravegherea medicului prescriptor, următoarele putând fi efectuate în cabinetul medicului de familie, până la vizita de reevaluare, vizită destinată stabilirii existenţei unui răspuns terapeutic. Ulterior, aparţinătorii pot opta, în baza unui instructaj adecvat şi a unui consimţământ semnat pentru administrare la domiciliu, de către persoana care îngrijeşte pacientul.

4. Doză omisă. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecţia trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluaţi schema terapeutică iniţială a pacientului.

Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, aşteptaţi până la următoarea doză conform programului iniţial. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecţia trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluaţi schema terapeutică iniţială a pacientului.

Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administraţi doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată

5. Reacţii adverse posibile

Reacţii de hipersensibilitate: Dacă apare o reacţie de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiată terapia adecvată.

Au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică, angioedem şi boală a serului/reacţii asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacţie anafilactică şi angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la şapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab.

Alte reacţii adverse frecvente pot fi: reacţii la locul de administrare al injecţiei (includ eritem, edem, prurit, durere şi inflamaţie), conjunctivită, artralgie, herpes oral şi eozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacţii asemănătoare cu boala serului, reacţie anafilactică şi keratită ulcerativă.

Raportarea reacţiilor adverse.

Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să raporteze imediat orice reacţie adversă suspectată a fi produsă de terapia cu dupilumab prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Pacienţii care prezintă infestări cu helminţi preexistente trebuie trataţi înainte de iniţierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienţii se infestează în timpul tratamentului cu dupilumab şi nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

2. Pacienţii aflaţi în tratament cu dupilumab pot fi imunizaţi cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau ce conţin subunităţi/fragmente virale (de exemplu vaccinarea pentru gripa sezonieră cu virus inactivat). Vaccinurile vii şi vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranţa şi eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii şi vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.

3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomanda şi opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaşte dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă şi opinia medicului pediatru/neonatolog

4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la iniţierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv şi sub directa supraveghere a unui medic.

5. Pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după iniţierea tratamentului.

6. Intercurentele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab şi trebuiesc tratate conform practicii curente vizând exacerbările.

V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Evaluarea ţintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii şi a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puţin la 4 luni de la iniţierea tratamentului, prin următorii parametri (comparativ cu valorile preexistente iniţierii tratamentului cu dupilumab):

1. Controlul astmului prin chestionarele de control al astmului la adult şi copil ACT/ACTc sau ACQ (Anexele 2 şi 3);

2. Prezenţa şi frecvenţa exacerbărilor severe;

3. Spirometrii (în mod ideal vor fi făcute 2 pe an, minim 1).

Pe baza acestor parametri medicul curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **Răspuns favorabil complet** pentru toate criteriile:

- ameliorarea scorului simptomatic ACT (vezi valorile de punctaj aferente controlului complet, pe vârste) sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 puncte;
- ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare;
- dispariţia exacerbărilor severe.

2. **Răspuns parţial favorabil** (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. **Răspuns nefavorabil (**niciun criteriu de răspuns favorabil**)** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine răspunsul favorabil (complet sau parţial) pe o perioadă de încă 6 - 12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu dupilumab doar pacienţii cu răspuns favorabil. Monitorizarea pacienţilor şi deciziile terapeutice vor fi personalizate în baza reevaluărilor la 3 - 6 luni interval.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterala a pacientului de a întrerupe tratamentul;

2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament, a lipsei de aderenţa la tratament şi la planul scris de acţiune privind controlul bolii sau a răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului) după vizita de la 16 săptămâni de la iniţierea făcută de specialist sau la vizita ce survine după perioada de extensie de 6 - 12 luni, recomandată la cei cu răspuns parţial favorabil, la momentul primei reevaluări.

VII. Prescriptori

Medicii care pot iniţia terapia cu dupilumab sunt cei din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică, pneumologie pediatrica, pediatrie. Continuarea prescripţiei poate fi făcută şi de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, în specialităţile mai sus menţionate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisă de medicul care a iniţiat tratamentul, în dozele şi pe durata prevăzută în aceasta (până la reevaluare). Calendarul reevaluărilor necesare fiecărui caz în parte, va fi comunicat prin scrisoarea medicală.

Anexa 1

Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022

Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doză măsurată)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**200 - 500**	**500 - 1000**	**≥ 1000**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**100 - 200**	**200 - 400**	**≥ 400**
Budesonidă (DPI)	**200 - 400**	**400 - 800**	**≥ 800**
Ciclesonidă (HFA)	**80 - 160**	**160 - 320**	**≥ 320**
Fluticazonă furoat (DPI)	**100**	**n/a**	**≥ 200**
Fluticazonă propionat (DPI)	**100 - 250**	**250 - 500**	**≥ 500**
Fluticazonă propionat (HFA)	**100 - 250**	**250 - 500**	**≥ 500**
Mometazonă furoat	**110 - 220**	**220 - 440**	**≥ 440**
Triamcinolon acetonid	**400 - 1000**	**1000 - 2000**	**≥ 2000**

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani			
Corticosteroid inhalator	**doză zilnică (mcg) (doză măsurată)**		
	Mică	**Medie**	**Mare**
Beclometazonă dipropionat (CFC)	**100 - 200**	**200 - 400**	**≥ 400**
Beclometazonă dipropionat (HFA)	**50 - 100**	**100 - 200**	**≥ 200**
Budesonidă (DPI)	**100 - 200**	**200 - 400**	**≥ 400**
Budesonidă (nebulizator)	**250 - 500**	**500 - 1000**	**≥ 1000**
Ciclesonidă (HFA)	**80**	**80 - 160**	**≥ 160**
Fluticazonă furoat (DPI)	**50**		**n/a**
Fluticazonă propionat (DPI)	**50 - 100**	**100 - 200**	**≥ 200**
Fluticazonă propionat (HFA)	**50 - 100**	**100 - 200**	**≥ 200**
Mometazonă furoat	**100**		**200**

Anexa 2

Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™) - adulţi şi adolescenţi

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2 - 3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Interpretare

25 - astm perfect controlat
20 - 24 - astm bine controlat
15 - 20 - astm parţial controlat
<15 - astm necontrolat

Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 şi 11 ani. (C-ACT)

1. Cum stai cu astmul azi?				
Foarte rău	Rău	Bine	Foarte bine	
0	1	2	3	
2. Cât de mult te supără când alergi, faci gimnastică sau faci sport?				
E o mare problemă, nu pot face ceea ce vreau	E o problemă şi nu îmi place	E o mică problemă, dar e în regulă	Nu e o problemă	
0	1	2	3	
3. Tuşeşti din cauza astmului?				
Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată	
0	1	2	3	
4. Te trezeşti noaptea din cauza astmului?				
Da, tot timpul	Da, cea mai mare parte a timpului	Da, câteodată	Nu, niciodată	
0	1	2	3	
5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?				
Niciuna	1 - 3 zile	4 - 10 zile	11 - 18 zile	19 - 24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0
6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat şuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?					
Niciuna	1 - 3 zile	4 - 10 zile	11 - 18 zile	19 - 24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0
7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?					
Niciuna	1 - 3 zile	4 - 10 zile	11 - 18 zile	19 - 24 zile	zilnic
5	4	3	2	1	0

Interpretare:
25 - astm perfect controlat
20 - 24 - astm bine controlat
15 - 20 - astm parţial controlat
<15 - astm necontrolat

Anexa 3

Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-aţi trezit**, în medie, noaptea, **din cauza astmului?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puţine ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie, **simptomele dvs. de astm**, când **v-aţi trezit** dimineaţa?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă aţi fost, în general, în **activităţile dvs**. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puţin limitat/ă 2 Puţin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** aţi simţit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puţină 2 Puţină 3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi avut, în general, **un hârâit în piept?**	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puţin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalaţii** cu bronhodilatator **cu acţiune pe termen scurt** (ex. Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să răspundeţi la această întrebare, vă rugăm să cereţi ajutor)	0 Deloc 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile

Interpretare
0.0 - 0.75 - total controlat
0.75 - 1.5 - parţial controlat
>1.5 - necontrolat

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

Definiţie. Insuficienţa paratiroidiană sau hipoparatiroidismul reprezintă o situaţie patologică determinată de hipofuncţia glandelor paratiroide şi este caracterizată de hipocalcemie asociată cu valori ale parathormonului (PTH) scăzute sau la limita inferioară a normalului (hipocalcemie cu PTH inadecvat scăzut) .

Epidemiologie. Hipoparatiroidismul este rar întâlnit în practica clinică curentă, fiind încadrat în rândul bolilor "orfane" de către Comisia europeană (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp). În ceea ce priveşte prevalenţa exactă a bolii, există foarte puţine date publicate.

Etiologie

Cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului la adulţi o constituie lezarea sau îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide în cursul unei operaţii pe tiroidă. Hipoparatiroidismul tranzitor după intervenţiile chirurgicale pe tiroidă este relativ frecvent, însă insuficienţa paratiroidiană cronică parţială sau totală este destul de rar întâlnită. Incidenţa insuficienţei paratiroidiene postoperatorii variază foarte mult de la un centru la altul, fiind influenţată de experienţa chirurgului şi de tipul intervenţiei chirurgicale. În centre cu experienţă în chirurgia tiroidei, insuficienţa paratiroidiană cronică a fost raportată la 0,9 - 1,6% dintre cazuri. În schimb, insuficienţa paratiroidiană tranzitorie a fost raportată mult mai frecvent, la 6,9 - 46% dintre cazuri. Diagnosticul de insuficienţa paratiroidiană cronică se stabileşte atunci când hipoparatiroidismul persistă mai mult de 6 luni postoperator.

A doua cauză de hipoparatiroidism la adulţi o constituie etiologia autoimună. Aceasta poate să fie izolată sau în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune. În aceste cazuri insuficienţa paratiroidiană este determinată de anticorpi ce se dezvoltă împotriva receptorului pentru calciu (anticorpi anti- CaSR), pe care-l blochează, astfel fiind inhibată secreţia PTH-ului.

Cauzele genetice ale hipoparatiroidismului trebuie luate în considerare mai ales la copii. Insuficienţa paratiroidiană cronică poate fi întâlnită în cadrul sindromului di George sau poate fi determinată de mutaţii care afectează gena ce codează pre-pro-PTH sau senzorul de calciu (CaSR) de la nivelul celulei paratiroidiene.

Hipomagneziemia severă sau hipermagneziemia pot să inducă un hipoparatiroidism funcţional. Un nivel seric normal al magneziului este esenţial pentru secreţia normală a PTH-ului şi pentru acţiunea hormonului la nivelul receptorilor renali sau osoşi. Corectarea nivelului anormal de magneziu determină restabilirea unei funcţii normale a paratiroidelor.

Uneori etiologia hipoparatiroidismului nu poate fi stabilită, acesta fiind etichetat ca idiopatic (vezi anexa 1).

Fiziopatologie.

În toate cazurile, indiferent de etiologia insuficienţei paratiroidiene, scăderea secreţiei de parathormon diminuă absorbţia calciului la nivelul intestinului şi reduce activitatea osteocitelor şi osteoclastelor. La nivelul rinichiului scade fosfaturia. Tot la acest nivel, în lipsa PTH-ului scade hidroxilarea vitaminei D.

Consecinţele sunt reducerea concentraţiei calciului din sânge şi creşterea fosfatemiei. Hipocalcemia duce la creşterea excitabilităţii neuro-musculare, senzitive, vegetative şi a sistemului nervos central. Tulburările trofice sunt secundare hipocalcemiei, iar o parte din fosfatul tricalcic ce se formează în circulaţie datorită hiperfosfatemiei, se depune în oase, viscere şi vase. La o scădere a calcemiei totale sub 7 mg/dl poate apărea criza de tetanie.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR ŞI PARACLINIC

Diagnosticul pozitiv rezidă în demonstrarea hipocalcemiei cu PTH normal sau scăzut.

Evaluări recomandate:

1. Parametrii metabolismului fosfo-calcic (obligatorii):

- Calcemia totală corectată (în raport de albuminemie) sau calciul ionic măsurat direct sunt scăzute la mai multe determinări;
- Fosfatemia*) este crescută sau la limita superioară a normalului;
- Fosfataza alcalină este normală (în lipsa unor afecţiuni hepatice sau boli inflamatorii intestinale care să justifice o eventuală creştere);
- Calciuria şi fosfaturia sunt scăzute;
- Magneziemia trebuie determinată pentru a exclude o hipo- sau hipermagneziemie ca şi cauză a insuficienţei paratiroidiene;
- 25-OH-vitamina D trebuie determinată pentru a exclude un deficit de vitamina D ca şi cauză de hipocalcemie. În deficitul de vitamina D, hipocalcemia este însoţită de o fosfatemie scăzută sau la limita inferioară a normalului şi de valori crescute ale PTH.

2. Dozarea PTH-ului (obligatorie): PTH-ul este scăzut, dar poate fi şi normal, valoare care este considerată inadecvată în raport cu hipocalcemia (în condiţiile unei funcţii normale a glandelor paratiroide, hipocalcemia ar fi însoţită de o creştere reactivă a PTH)

3. Explorări electrice:

- Electromiograma (EMG) evidenţiază activitate musculară repetitivă - dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului QT, iar unda T este amplă, ascuţită şi simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenţia modificări iritative difuze, fără să existe un traseu caracteristic tetaniei;

4. Testele genetice pot fi utile şi sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienţei paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;

5. Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficienţe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune.

_____

***)** Termenul de fosfatemie este sinonim în acest protocol cu cel de fosforemie şi reprezintă concentraţia fosforului anorganic din plasma sanguină

TRATAMENT

Tratamentul în hipoparatiroidism urmăreşte înlăturarea simptomelor induse de hipocalcemie şi creşterea calităţii vieţii pacienţilor. **Tratamentul profilactic** se referă la o serie de precauţii care trebuie luate în cursul operaţiilor pe tiroidă şi paratiroide.

Tratamentul igieno-dietetic presupune administrarea unei diete bogată în lactate şi săracă în fosfaţi. Dintre alimente, laptele şi brânzeturile reprezintă cea mai importantă sursă alimentară de calciu.

Obiectivele tratamentului în insuficienţa paratiroidiană sunt:

- normalizarea calcemiei sau cel puţin menţinerea ei la valori apropiate de limita inferioară a normalului,
- dispariţia simptomelor şi semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menţinerea excreţiei urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu-fosfat să fie sub 55 mg^2/dl^2

Tratamentul de urgenţă, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecţie intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi şi mai mare. Practic nu se scoate acul din venă până când nu se rezolvă criza de tetanie. Uneori este necesară continuarea administrării de calciu gluconic în perfuzie lentă cu ser sau glucoză. Se asociază întotdeauna şi un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină, etc.

Tratamentul de fond se face prin administrarea vitaminei D activată şi a preparatelor de calciu. Acest tratament are ca obiectiv menţinerea calcemiei la limita inferioară a normalului, prevenirea crizelor de tetanie şi a complicaţiilor determinate de hipocalcemie.

Vitamina D se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, recomandabil sub formă activată, deoarece în insuficienţa paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5 - 4 µg/zi sau Calcitriol în doză de 0,25 - 2 µg/zi.

Calciul necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentaţie. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800 - 2000 mg/zi, administrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbţie a calciului este limitată la 500 mg per administrare, de aceea se recomandă ca tratamentul să fie divizat în mai multe prize zilnice. Este bine ca administrarea să se facă în timpul mesei sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creşterea acidităţii gastrice, ce favorizează ionizarea şi absorbţia calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienţilor cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretorii gastrice.

Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34)) nu se recomandă de rutină.

I. INDICAŢII TERAPEUTICE

Hormonul paratiroidian (ADNr) este indicat ca tratament adăugat la pacienţii adulţi cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard cu preparate de calciu şi vitamina D activată.

Scopul tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) este de a obţine controlul calcemiei şi de a reduce simptomele. Optimizarea parametrilor metabolismului fosfo-calcic trebuie să se realizeze cu respectarea ghidurilor terapeutice curente pentru tratamentul hipoparatiroidismului.

Înainte de iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) şi în timpul acestuia:

- Este necesară confirmarea faptului că rezervele de 25-OH vitamina D sunt suficiente.
- Este necesară confirmarea faptului că valoarea magneziului seric se încadrează în intervalul de referinţă.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

1. Pacienţi cu vârsta peste 18 ani

2. Se încadrează în una din următoarele situaţii:

a. Hipoparatiroidism cronic imposibil de controlat sub tratament standard (reprezentat de calciu şi analogi activi de vitamina D în doze maximale cel puţin 6 luni) şi calcemie sub 8 mg/dl (2.0 mmol/l) sau semne şi simptome de hipocalcemie şi calcemie serică corectată < 8,2 mg/dl (2.05 mmol/l).

b. Hipoparatiroidism sub terapie standard în dozele maximale cu persistenţa a minim 2 din următoarele criterii:

- hipercalciurie > 300 mg/24 h sau > 4 mg/kgc/24 h
- hiperfosfatemie > 6 mg/dl
- produs calciu x fosfor serice > 55 mg^2/dl^2
- nefrolitiază
- nefrocalcinoză
- boală cronică renală cu rata de filtrare glomerulară < 60 ml/min (calculata prin formula CKD EPI sau MDRD)

3. Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)

- dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului şi schemei de tratament urmate (durată, preparate, posologie)
- metabolism fosfo-calcic - calciu total, fosfor, magneziu, fosfatază alcalină, albumină,
- creatinină, rata de filtrare glomerulară (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD), ionogramă serică - sodiu, potasiu
- valori PTH scăzute sau inadecvate pentru valoarea calcemiei serice corectate
- valori ale 25 OH vitamina D > 20 ng/ml

4. Evaluări complementare - nu sunt obligatorii pentru iniţierea terapiei:

- Electromiograma (EMG) evidenţiază activitate musculară repetitivă - dublete, triplete sau multiplete în

repaus sau după hiperpnee;

- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului Q-T, iar unda T este amplă, ascuţită şi simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenţia modificări iritative difuze, dar fără ca să existe un traseu caracteristic tetaniei;
- Testele genetice pot fi utile şi sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienţei paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;
- Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficienţe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

a) Mod de administrare - Hormonul paratiroidian (ADNr) este adecvat pentru autoadministrare de către pacient. Pacienţii trebuie să fie instruiţi de către medicul care prescrie sau de asistenta medicală cu privire la tehnica de injectare corectă, în special în timpul perioadei de iniţiere a tratamentului. Fiecare doză trebuie administrată prin injectare subcutanată, o dată pe zi, în fiecare zi în cealaltă coapsă. Este interzis ca hormonul paratiroidian (ADNr) să fie administrat intravenos sau intramuscular.

b) Doze

1. Tratamentul trebuie iniţiat cu o doză de 50 micrograme, o dată pe zi, administrată prin injectare subcutanată la nivelul coapsei (a se injecta alternativ, în fiecare zi, în cealaltă coapsă).
2. La pacienţii care utilizează vitamina D activă, doza de vitamina D activă trebuie scăzută cu 50%, dacă valoarea calciului seric înainte de iniţierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) depăşeşte 7,5 mg/dl (1,87 mmol/l).
3. La toţi pacienţii se va menţine doza de supliment de calciu.
4. Doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu sau ambele trebuie ajustate în funcţie de valoarea calciului seric şi de evaluarea clinică (adică semne şi simptome de hipocalcemie sau hipercalcemie).
5. Se repetă pasul 4 până când sunt atinse obiectivele tratamentului (vezi mai sus)

c) Ajustarea dozelor - în tabelul nr. 1 sunt prezentate recomandări de ajustare a dozei de ADNr, de vitamina D activă şi de supliment de calciu, în funcţie de valoarea calciului seric (Conversie calciu 1 mmol/l = 4 mg/dl)

Tabelul 1. Ajustarea dozei de hormon paratiroidian (ADNr), vitamina D activă şi de supliment de calciu

Valoarea calcemiei înainte de administrare	**A se ajusta primul**	**A se ajusta al doilea**	**A se ajusta al treilea**
	Hormonul paratiroidian (ADNr)	**Formele de vitamina D activă**	**Suplimentul de calciu**
Peste limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*)	A se lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu PTH (ADNr) şi a se reevalua tratamentul cu ajutorul calcemiei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**)	A se reduce doza
Mai mare de 9 mg/dl (2,25 mmol/l) **şi sub** limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*)	A se lua în considerare reducerea dozei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**)	Nu se efectuează nici o modificare sau se reduce doza dacă administrarea de vitamina D activă a fost întreruptă deja înainte de această etapă a stabilirii treptate a dozei
Mai mic sau egal cu 9 mg/dl (2,25 mmol/l) **şi peste 8** mg/dl (2 mmol/l)	Nici o modificare	Nici o modificare	Nici o modificare
Sub 8 mg/dl (2 mmol/l)	A se lua în considerare creşterea dozei, după cel puţin 2 - 4 săptămâni de tratament cu doza stabilă	A se mări doza	A se mări doza
*) Limita superioară a normalului poate diferi în funcţie de laborator **) A se întrerupe administrarea la pacienţii care utilizează cea mai mică doză disponibilă			

d) Reacţii adverse - Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse în rândul pacienţilor trataţi cu hormonul paratiroidian (ADNr) au fost hipercalcemia, persistenţa hipocalcemiei şi manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie şi hipercalciurie. În studiile clinice, aceste reacţii au fost în general de severitate uşoară până la moderată şi tranzitorii, şi au fost abordate terapeutic prin ajustarea dozelor de hormon paratiroidian (ADNr), calciu şi/sau vitamina D activă.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENŢILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor din programul terapeutic cu hormon paratiroidian (ADNr) vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)

a. Evaluări la 2 - 5 zile la ajustări ale dozelor de tratament până la stabilizarea calcemiei în limite normale

b. Evaluări periodice la 6 luni în cazul stabilizării calcemiei:

- evaluarea simptomatologiei, chestionare de calitate a vieţii
- metabolism fosfo-calcic - calcemie serică totală, albumină, fosfor seric, magneziu, fosfatază alcalină, calciurie/24 h, creatinină, rată de filtrare glomerulară
- documentare niveluri adecvate vitamina D - dozare 25 OH vitamina D cu valori > 20 ng/ml
- evaluări complementare - electrocardiogramă

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- concentraţie a calciului seric înainte de administrarea dozei zilnice de hormon paratiroidian (ADNr) de 8 - 9 mg/dl (2,0 - 2,25 mmol/l) şi o concentraţie a calciului seric la 8 - 12 ore după administrare < 10,2 mg/dl (2,55 mmol/l)
- dispariţia simptomelor şi semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menţinerea excreţiei urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu x fosfor să fie sub 55 mg^2/dl^2

3. Criterii de ineficienţă terapeutică:

- simptomatologie necontrolată
- valori ale calcemiei < 8 mg/dl (2 mmol/l) înainte de administrarea hormonul paratiroidian (ADNr)
- calciurie peste limita superioară a valorilor normale pentru vârstă şi sex
- produs calciu x fosfor peste 55 mg^2/dl^2

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE SAU ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Hormonul paratiroidian (ADNr) este contraindicat la pacienţii:

- cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- care sunt trataţi sau au fost trataţi anterior prin radioterapie la nivelul scheletului
- cu tumori maligne la nivelul scheletului sau metastaze osoase
- care au risc iniţial crescut de osteosarcom, cum sunt pacienţii cu boala Paget osoasă sau tulburări ereditare
- cu valori crescute inexplicabile ale fosfatazei alcaline specific osoase
- cu pseudohipoparatiroidism.

Criterii de excludere:

- Oricare din contraindicaţiile de mai sus
- Complianţă scăzută - se va monitoriza prin jurnal de administrare al pacientului cu menţionarea numărului lotului medicamentului administrat şi prin cuantificarea flacoanelor utilizate.

La pacienţii la care se suspicionează hipoparatiroidism tranzitor, după o perioadă de 6 luni se va întrerupe tratamentul cu hormonul paratiroidian (ADNr) cu reevaluarea metabolismului fosfo-calcic şi reiniţiere a terapiei în caz de persistenţă a hipoparatiroidismului.

Întreruperea temporară sau definitivă bruscă a tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) poate duce la hipocalcemie severă şi trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric şi ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu şi/sau vitamina D activă

VI. PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol;

Iniţierea tratamentului se va face într-o unitate spitalicească cu paturi cu posibilitate de monitorizare a calcemiei la 12 ore.

Evaluările periodice sub tratament se efectuează de către medicul endocrinolog şi se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului

Sistarea tratamentului se va face sub supraveghere medicală în unităţi sanitare cu paturi cu posibilitatea monitorizării calcemiei la 12 ore.

Figura 1 . Schema terapeutică a hipoparatiroidismului

Legendă: P - fosfor, Mg - magneziu, Ca -calciu, Ca x P -produsul calciu x fosfor, RFG -rata filtrării glomerulare

Calciu corectat = Ca total seric (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumina serică (mg/dl)]

Anexa 1

Cauzele insuficienţei paratiroidiene

Mecanism	Cauza	Comentarii
Insuficienţa paratiroidiană lezională	Posttiroidectomie	- extirparea paratiroidelor - necroza ischemică a paratiroidelor
	Postiradiere	- după radioiodoterapie (foarte rar)
	Afectarea secundară a paratiroidelor prin infiltrarea lor cu metale grele	- sarcoidoză - boala Wilson
	Infiltrarea metastatică	- poate fi întâlnită în diverse tumori maligne, dar este foarte rară
	Autoimună	- anticorpii antiparatiroidieni pot fi crescuţi - se poate asocia cu alte boli autoimune în poliendocrinopatia autoimună de tip I sau poate fi izolată
	Neonatală (genetică)	- agenezie paratiroidiană izolată - sindromul di George (când se asociază cu aplazie timică) - alte cauze genetice care afectează sinteza PTH
	Idiopatică	- rară, când nu se găseşte altă cauză
Insuficienţa paratiroidiană funcţională (tranzitorie)	La nou-născut	- indusă de hipercalcemia maternă
	Hipomagneziemia severă	- în anumite afecţiuni cronice ca alcoolism, malnutriţie, malabsorbţie, diaree, diabet - indusă de unele medicamente: diuretice, aminoglicozide, amfotericina B, ciclosporina - în unele afecţiuni renale însoţite de pierdere urinară de magneziu
	Hipermagneziemia	- după perfuzii cu magneziu - la pacienţi cu insuficienţă renală care primesc suplimente cu magneziu, antiacide sau laxative care conţin magneziu
	Postchirurgical	- posttiroidectomie - postparatiroidectomie pentru un hiperparatiroidism primar
Rezistenţă la acţiunea PTH	Pseudohipoparatiroidism	- este o afecţiune genetică în care este afectat receptorul pentru PTH

<u>Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM</u>*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

Infecţiile cu virus respirator sinciţial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecţii

severe fiind a celor cu vârste între 2 şi 6 luni. De asemenea, infecţiile cu VRS - bronşiolita, traheobronşita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita şi crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate şi prin complicaţiile pe termen scurt (insuficienţă cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) şi lung (wheezing recurent, astm bronşic, anomalii ale funcţiei pulmonare, hiperreactivitate bronşică).

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecţiilor cu VRS, cu incidenţă crescută a complicaţiilor, frecvenţă şi durată prelungită de spitalizare: foştii prematuri (datorită transferului matern redus de *anticorpi şi dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamic (cu impact asupra funcţionalităţii miocardice şi asupra circulaţiei pulmonare) - şi cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficienţă. Rata mortalităţii asociate infecţiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sinciţial determină frecvent infecţii nosocomiale virale în secţiile de neonatologie şi pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obţinut prin tehnici de recombinare, care conţine anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecţiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.

I. Indicaţii şi criterii de includere

Infecţia cu VRS este o infecţie sezonieră, cu incidenţă maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie-martie iar calendarul de imunizare trebuie să ţină cont de această sezonalitate precum şi de recomandarea de administrare a primei doze înaintea începerii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă în perioada septembrie-martie (un numar maxim de 5 administrări la interval de 4 săptămâni/sezon) exceptând situaţiile în care este raportată şi comunicată de către Ministerul Sănătăţii, la nivel naţional, o schimbare de sezonalitate a infecţiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecţiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuţi la 35 săptămâni de gestaţie sau mai puţin şi cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS

2. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecţii cu VRS şi care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni

3. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecţii cu VRS cu MCC semnificative hemodinamic:

- boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenţie chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică
- boli cardiace congenitale cianogene
- boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncţii ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucţii ale venelor pulmonare)
- boli cardiace cu hipertensiune pulmonară
- boli cardiace congenitale asociate cu patologie pulmonară congenitală
- malformaţii cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluţie terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/şi intervenţională).

4. copiii cu vârsta sub 1 an la debutul sezonului de infecţii cu VRS cu:

- sindroame de imunodeficienţă congenitală sau dobândită
- boli neuromusculare congenitale
- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare şi/sau inferioare
- fibroză chistică.

I. Contraindicaţii

- reacţie anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab
- reacţie anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile
- reacţie anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizaţi.

II. Precauţii

- Palivizumab se va administra cu prudenţă pacienţilor cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.
- Afecţiunile febrile uşoare precum infecţiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.
- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecţii acute moderate sau severe sau afecţiuni febrile în afara situaţiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare
- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecţiei cu VRS precum unele din testele antigenice

III. Administrarea palivizumab

- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinţilor privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacţii adverse dar şi măsurile de precauţie care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecţiilor cu VRS
- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea şi transportul medicamentului (la 2 - 8° C, fără congelare)
- doza recomandată este de 15 mg/kgc, doza în mg şi respectiv ml se calculează astfel:

• Doza de administrat în mg = Greutatea în kg X 15 mg

• Doza de administrat în ml = Greutatea în kg X 0,15 (concentraţia flacoanelor fiind de 100 mg/ml)

- se administrează maxim 5 astfel de doze la interval de 4 săptămâni (25 - 30 de zile) pe durata sezonului VRS
- prima doză ar trebui administrată înainte începerii sezonului VRS
- administrarea se face strict intramuscular
- dacă doza totală de administrat depăşeşte 1 ml aceasta trebuie divizată şi administrată în 2 injecţii
- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranţă, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgenţă a reacţiilor anafilactice
- în cazul prematurilor eligibili, administrarea se face astfel:

• **Pentru prematurii născuţi în timpul sezonului de infecţii VRS (lunile octombrie - martie)** se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3 - 5 zile înainte de externare şi în funcţie de disponibilitatea medicamentului în spital aceasta permiţând obţinerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecţia împotriva infecţiei cu VRS; În absenţa administrării primei doze în spital, acesta se va prescrie în ambulator, imediat după externare, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital şi se va administra cât mai rapid posibil;

• **Pentru prematurii născuţi în afara sezonului de infecţii VRS (lunile aprilie - septembrie)** tratamentul se va prescrie în ambulator, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doză, în funcţie de luna naşterii copilului, se va administra fie înaintea începerii sezonului VRS (luna septembrie) fie la debutul sezonului VRS (luna octombrie)

- pentru a reduce riscul de re-internare în cazul copiilor eligibili pentru imunizarea cu palivizumab şi care sunt spitalizaţi pentru infecţii cu VRS se recomandă continuarea administrării la interval de 4 săptămâni a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fără a depăşi numărul maxim de 5 administrări/sezon în cazul copiilor cu malformaţii cardiace care suferă intervenţii chirurgicale cardio-vasculare sau bypass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabilizaţi, pentru a asigura concentraţii plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VRS dozele ulterioare trebuie administrate la interval de 4 săptămâni copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecţii cu VSR conform punctului 3 din cap. I, dar fără a depăşi numărul maxim de 5 administrări/sezon.

IV. Monitorizare

- Tratamentul cu palivizumab nu necesită monitorizare prin investigaţii de laborator.
- În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea oricăror semne sau simptome ale unor reacţii sau efecte adverse şi instituirea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.

V. Reacţii adverse

Orice reacţie adversă sesizată la administrarea de palivizumab trebuie raportată conform legislaţiei în

vigoare.

Reacţiile adverse apar în circa 10% din cazuri, cu circa 1% mai mult faţă de loturile control cu placebo din studii; cele mai frecvent raportate reacţii adverse sunt febra, durerea la locul injecţiei şi erupţii cutanate. Au fost însă raportate şi reacţii alergice precum şi reacţii de tip anafilactic. Au mai fost raportate, rar, şi creşteri tranzitorii ale AST, ALT, teste funcţionale hepatice anormale, leucopenie, wheezing, rinită, diaree, vărsături, agitaţie, somnolenţă, eczemă.

VI. Prescriptori

a) Recomandarea imunoprofilaxiei cu palivizumab se face de către medicii din specialităţile neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardiovasculară pediatrică, boli infecţioase pediatrie, neurologie pediatrică, în funcţie de patologia asociată (conform pct. 1 - 4 de la cap. I)

b) Tratamentul se iniţiază, prin emiterea primei prescripţii medicale:

b.1) la externarea din spital, de către medicul de specialitate din secţia care externează pacientul, în baza recomandării prevăzută la pct. a) şi menţionată în foaia de observaţie

Sau

b.2) în ambulator, de medicii din specialităţile menţionate la pct. a), urmare a consultaţiei proprii sau a scrisorii medicale emisa la externarea pacientului din spital, în care este specificată în clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,

Sau

b.3) de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă la externarea pacientului din spital, în care se este specificată în clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,

c) Tratamentul se continuă în ambulator, pe durata sezonului VRS, dar nu mai mult de 5 administrări/sezon de către medicii din specialităţile menţionate la pct. a) sau de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 285 cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):

Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienţilor adulţi cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidaţi eligibili pentru intervenţie chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.

II. Criterii de includere:

• Vârsta peste 18 ani

• Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidaţi eligibili pentru intervenţie chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

• Formular de consimţământ semnat de pacient

• Status de performanţă ECOG < 2

• Valori ale constantelor hematologice şi biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranţă

III. Criterii de excludere:

• Transplant de organe

• Terapie anterioara cu inhibitori ai PD1/PD-L1 sau alţi inhibitori de check pointuri imune pentru aceasta indicaţie terapeutică (nu reprezintă contraindicaţii utilizarea anterioara în alte indicaţii terapeutice oncologice)

• Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament

• Status de performanţă ECOG ≥ 2

• Boli autoimune care sa necesite corticoterapie la doza mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*)

• Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doza de > 10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*)

• Hepatita cronică cu VHB sau VHC şi infecţia HIV prezintă contraindicaţii terapeutice doar în condiţiile bolii active cu necesar terapeutic*)

• Sarcina şi alăptarea

_____

*) contraindicaţii relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, şi alte afecţiuni/condiţii diverse

Criterii de continuare:

• Răspuns tumoral obiectiv (parţial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic. În condiţiile progresiei imagistice se poate continua terapie cu condiţia unui beneficiu clinic

• Menţinerea consimţământului pacientului

IV. Tratament şi mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate			
Reacţie adversă[a])	**Severitate[b])**	**Modificare a dozei**	**Intervenţie suplimentară**
Reacţii adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se opreşte temporar administrarea	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se opreşte temporar administrarea.	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT > 3 şi ≤ 5 × LSVN sau bilirubină totală > 1,5 şi ≤ 3 × LSVN	Se opreşte temporar administrarea.	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile iniţiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT > 5 × LSVN sau Bilirubină totală > 3 × LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei

Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se opreşte temporar administrarea	.Se iniţiază tratamentul de substituţie hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se opreşte temporar administrarea.	Se iniţiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se opreşte temporar administrarea.	Se iniţiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se opreşte temporar administrarea.	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei şi tratament de substituţie hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficienţă suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se opreşte temporar administrarea.	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei şi terapie de substituţie hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficienţa suprarenală se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se opreşte temporar administrarea.	Se iniţiază tratamentul cu anti-hiperglicemiante, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Reacţii adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână,	Se opreşte temporar administrarea.	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
	Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se reia administrarea dacă reacţia cutanată se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacţie adversă cutanată mediată imun sau alte reacţii adverse mediate imun la pacienţi cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se opreşte temporar administrarea.	Se iniţiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacţia cutanată sau alte reacţii adverse mediate imun se ameliorează şi se menţin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se iniţiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoţită de disfuncţie renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se opreşte temporar administrarea.	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacţii adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra-gazdă, sindrom Guillain-Barre, inflamaţie la nivelul sistemului nervos central,	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacţie	Se opreşte temporar administrarea.	Se iniţiază tratamentul simptomatic incluzând doza iniţială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
			Se reia administrarea dacă o altă reacţie adversă mediată imun se ameliorează şi se menţine la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent
poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, miastenia gravis, neuropatie periferică, miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom tiroidită)	- Gradul 3, pe baza tipului de reacţie sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) - Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 - Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 - Reacţie adversă mediată imun de	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze iniţiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, aşa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei

	gradul 3, recurentă - Reacţii adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depăşeşte 12 săptămâni (excluzând - Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puţin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni		
Reacţii asociate cu administrarea perfuziei²)			
Reacţie asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micşorează viteza de administrare a perfuziei	Se iniţiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoţită de deteriorare clinica şi/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT sau în funcţie de situaţie, decizia aparţinând medicului curant). Interval de evaluare optim 3 - 6 luni

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenta beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant şi cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoţită de deteriorare clinică şi/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 286 cod (M09AX01): DCI ACIDUM HIALURONICUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

Boala artrozică include un grup heterogen de afecţiuni, care prezintă simptome şi semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular şi modificări osoase hipertrofice marginale. Procesul patogenic afectează întreaga articulaţie: cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar şi musculatura peri-articulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficienţă a întregii articulaţii. Artroza constituie principala cauză de limitare a activităţii cotidiene, dar şi de handicap fizic, generând un impact major pentru indivizi, serviciile de sănătate şi societate: 80% dintre artrozici prezintă un grad de limitare al mobilităţii, iar 25% dintre aceştia nu-şi pot îndeplini nici măcar activităţile cotidiene, boala afectând major calitatea vieţii pacienţilor suferinzi de artroză.

Gonartroza sau artroza genunchiului este extrem de frecventă şi este principală cauză de deficit funcţional la nivelul membrului inferior. Cel mai frecvent sunt afectate atât articulaţia femuro-patelară cât şi articulaţia tibio-femurală medială, afectarea izolată a articulaţiei tibio-femurale laterale fiind mai rară. Durerea este de departe principala manifestare a gonartrozei, ea se caracterizează prin aceea că se agravează odată cu utilizarea articulaţiei, fiind ameliorată de repaus.

Scopurile tratamentului gonartrozei includ controlarea durerii articulare, reducerea dizabilităţii secundare artralgiei şi ameliorarea calităţii vieţii.

I. Indicaţia terapeutică :

Acidul hialuronic cu administrare intraarticulară este indicat în gonartroză pentru ameliorarea de durată a durerii, la pacienţii adulţi.

II. Criterii de includere:

pacienţi adulţi diagnosticaţi cu gonartroză, care prezintă durere articulară semnificativă.

III. Criterii de excludere:

- stadiile avansate de gonartroză, cu indicaţie chirurgicală
- afecţiuni reumatismale inflamatorii active, interesând articulaţia genunchiului
- infecţii cutanate sau de părţi moi la nivelul genunchiului, infecţii articulare, stări septice,
- alte leziuni cutanate la nivelul genunchiului
- tratament anticoagulant
- tratament cu acid hialuronic intraarticular în ultimele 6 luni.

IV. Tratament (doze, mod de administrare)

Conţinutul unui flacon (20 mg/2 ml) sau al unei seringi pre-umplute (20 mg/2 ml) trebuie injectat strict intraarticular la nivelul genunchiului afectat, o dată pe săptămână, timp de 5 săptămâni consecutiv (1 ciclu de tratament = 5 administrări), utilizându-se o tehnică aseptică de injectare. Ciclul de tratament poate fi repetat la intervale de cel puţin 6 luni.

Înainte de administrarea Acidului hialuronic, dacă este prezent lichid articular, acesta trebuie aspirat prin artrocenteză şi examinat cu atenţie, pentru a exclude infecţiile bacteriene.

Dacă pacientul prezintă dureri în timpul injectării procedura trebuie întreruptă. Pacientul trebuie sfătuit să nu solicite genunchiul tratat în primele 48 ore după injecţie, evitând orice activitate fizică dificilă sau prelungită. Ulterior, pacienţii îşi pot relua treptat activitatea până la nivelul normal.

V. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la hialuronatul de sodiu sau la oricare dintre excipienţii preparatului.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Este necesară respectarea unei tehnici corecte de injectare intraarticulară, care trebuie să se desfăşoare în condiţii de asepsie, pentru evitarea apariţiei infecţiei la locul de injectare. O atenţie specială trebuie acordată în cazul pacienţilor cu semne de infecţie în apropierea locului de injectare, pentru evitarea apariţiei artritei bacteriene. Produsul se utilizează numai dacă soluţia este clară. Nu se utilizează concomitent cu dezinfectante care conţin săruri cuaternare de amoniu, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezenţa acestora. Se poate folosi concomitent cu corticosteroizi administraţi intra-articular.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacientul trebuie monitorizat pentru evaluarea eficientei terapeutice şi apariţia unor efecte adverse.

VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Absenţa beneficiului terapeutic (ameliorarea de durată a durerii articulare asociate gonartrozei) după primul ciclu de tratament cu acid hialuronic intraarticular impune întreruperea tratamentului.

IX. Prescriptori

Tratamentul cu acid hialuronic administrat intraarticular se prescrie şi se administrează de către medicii din specialităţile reumatologie, medicina fizică şi reabilitare, ortopedie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 287 cod (A16AX08): DCI TEDUGLUTIDUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

Teduglutida un analog al peptidei 2 asemănătoare glucagonului (GLP-2), obţinut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de Escherichia coli.

I. Indicaţia terapeutică

Teduglutida este indicată în tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienţii trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

II. Criterii de includere în tratament:

• Pacienţi cu vârsta de 1 an şi peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).
• Pacienţii trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie
• În cazul pacienţilor copii şi adolescenţi, înaintea iniţierii tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale.
• În cazul pacienţilor adulţi, înainte de iniţierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoţită de înlăturarea acestora.
• Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.
• Pacienţi cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriţie parenterală

III. Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat doar sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratarea SIS.

Iniţierea şi monitorizarea trebuie sa fie efectuata doar după ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea şi stabilizarea fluidelor administrate parenteral şi suportului nutriţional trebuie efectuate înainte de iniţierea tratamentului.

Doze

Copii şi adolescenţi (> 1 an)

Doza recomandată de teduglutidă la copii şi adolescenţi (cu vârste între 1 an şi 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecţie în funcţie de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentraţia de 1,25 mg şi de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1. La pacienţii cu o greutate corporală >20 kg, trebuie utilizat flaconul cu concentraţia de 5 mg.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă.

Tabelul 1

Greutate corporală	**Concentraţia de 1,25 mg** Volum de injecţie
5 - 6 kg	0,10 ml
7 - 8 kg	0,14 ml
9 - 10 kg	0,18 ml
11 - 12 kg	0,22 ml
13 - 14 kg	0,26 ml
15 - 16 kg	0,30 ml
17 - 18 kg	0,34 ml
19 - 20 kg	0,38 ml
> 20 kg	Utilizaţi flaconul cu concentraţia de 5 mg

Adulţi (peste 18 ani)

Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecţie în funcţie de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populaţiei de pacienţi care suferă de SIS, în cazul unor pacienţi poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilităţii tratamentului.

În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Pentru pacienţii care au renunţat la nutriţia parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

Tabelul 2

Greutate corporală	**Concentraţia de 5 mg** Volum de injecţie
38 - 41 kg	0,20 ml
42 - 45 kg	0,22 ml
46 - 49 kg	0,24 ml
50 - 53 kg	0,26 ml
54 - 57 kg	0,28 ml
58 - 61 kg	0,30 ml
62 - 65 kg	0,32 ml
66 - 69 kg	0,34 ml
70 - 73 kg	0,36 ml
74 - 77 kg	0,38 ml
78 - 81 kg	0,40 ml
82 - 85 kg	0,42 ml
86 - 89 kg	0,44 ml
90 - 93 kg	0,46 ml

Mod de administrare:

Soluţia reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecţie subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecţiei în abdomen se constată apariţia durerii, a cicatrizării sau ţesutul se întăreşte, injecţia poate fi administrată şi în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

IV. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau urmele reziduale de tetraciclină.
• Tumoră malignă activă sau suspectată.
• Pacienţi cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar şi ale pancreasului, în ultimii cinci ani.
• Pacienţi cu enterită de radiaţie, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.
• Pacienţi cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.
• Pacienţi cu imunosupresie intensivă.

V. Evaluarea răspunsului şi durata tratamentului cu teduglutidă

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să ţină seama de obiectivele individuale de tratament şi preferinţele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obţine o ameliorare generală a afecţiunii pacientului. Eficacitatea şi siguranţa la toţi pacienţii trebuie să fie atent monitorizată în mod continuu, în conformitate cu ghidurile clinice de tratament.

Efectul tratamentului trebuie evaluat după 6 luni. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul trebuie evaluat după 12 săptămâni. Date limitate provenite din studiile clinice au evidenţiat că este posibil ca unii pacienţi să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este prezervată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obţine ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

VI. Medici prescriptori: Tratamentul se iniţiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie,gastroenterologie pediatrica, pediatrie, medicină internă, terapie intensivă neonatală, anestezie şi terapie intensivă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 288 cod (B02AB02): DCI INHIBITOR ALFA 1 PROTEINAZĂ UMANĂ*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. Indicaţii terapeutice:

Inhibitor de alfa 1 proteinază umană (IA1PU) este indicat ca tratament de întreţinere, pentru a încetini progresia emfizemului la pacienţi adulţi diagnosticaţi cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină sever (deficit de inhibitor al alfa1 proteinazei) şi emfizem pulmonar: genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

Evaluarea şi decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experienţă în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

Diagnosticul deficienţei AAT

Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsină poate fi folosită ca punct de plecare atunci când clinic se suspectează un deficit de alfa-1 antitripsină, însă este insuficientă, fiind necesară întotdeauna o confirmare genotipică sau fenotipică.

Genotiparea/fenotiparea/secvenţierea genică confirmă diagnosticul de deficit de AAT şi permit încadrarea în una din cele peste 120 de forme genetice. Nu toate genotipurile se pretează la tratament de augmentare, ci doar formele PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

a. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţi adulţi cu vârsta >18 ani.
- Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsinei < 80 mg/dl.
- Pacienţi cu boală pulmonară obstructivă cu VEMS ≤ 65%.
- Pacienţi cu genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

b. Criterii de excludere:

- Deficienţa de Imunoglobulină A (IgA) cu anticorpi cunoscuţi anti-IgA.
- Pacienţi cu alte genotipuri decât PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţii produsului.
- Fumător activ (fumatul trebuie să se oprească cu cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului).
- Noncompliantă la terapia de augmentare.

III. Tratament

a. Doze şi mod de administrare:

Primele 4 - 6 perfuzii trebuie administrate sub supravegherea unui cadru medical cu experienţă şi într-un centru medical apt pentru intervenţie promptă în caz de reacţii de hipersensibilitate, inclusiv şoc anafilactic sau alte evenimente legate de administrarea repetată de inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană.

Deoarece informaţiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare sunt limitate, este recomandată şi administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (a se vedea capitolul V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare - subcapitolul c.

Tratamentul la domiciliu/autoadministrarea)

- Doza recomandată de IA1PU este de 60 mg/kg administrată perfuzabil o dată pe săptămână.
- Produsul trebuie reconstituit, administrat şi manipulat cu prudenţă, folosind tehnica aseptică pentru a menţine sterilitatea produsului.
- Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul dispozitivului de transfer şi a flaconului de 20 ml solvent (apă pentru preparate injectabile) şi filtrat în timpul administrării folosind un set de administrare intravenoasă cu un filtru adecvat pentru perfuzie.
- După reconstituire trebuie administrat numai intravenos prin perfuzie folosind o linie separată de perfuzie dedicată la o viteză de perfuzare de aproximativ 0,08 ml/kg corp/minut. Doza recomandată de 60 mg/kg corp va dura aproximativ 15 minute.

b. Perioada de tratament

IA1PU se administrează pe o perioadă nedefinită.

Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative sau în cazul în care medicul curant sau pacientul decid oprirea tratamentului.

IV. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (Clorură de sodiu, Fosfat de sodiu monohidrat, Manitol)
- Pacienţi cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuţi împotriva IgA, datorită riscului de hipersensibilitate severă şi reacţii anafilactice.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

a. Trasabilitatea (reconstituirea istoricului produsului administrat)

Pentru a îmbunătăţi trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie înregistrate obligatoriu numele şi lotul produsului administrat. În Formularul de evaluare al pacientului - subcapitol Tratament actual (vezi Anexa 2).

Viteza de perfuzare recomandată (prezentată la capitolul mod de administrare) trebuie respectată obligatoriu.

Starea clinică a pacientului şi semnele vitale, trebuie să fie monitorizate atent pe parcursul perfuziei, pentru primele 4 - 6 perfuzii.

La apariţia oricărui eveniment, reacţii care ar putea fi legate de administrarea medicaţiei, viteza de perfuzare trebuie scăzută sau administrarea trebuie oprită, după cum o cere starea clinică a pacientului.

Dacă simptomele dispar imediat după oprire, perfuzia poate fi reluată la o viteză mai redusă, confortabilă pentru pacient.

b. Hipersensibilitate

Reacţii de hipersensibilitate pot să apară, inclusiv la pacienţii care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al afla1 proteinazei umane.

IA1PU poate conţine urme de IgA.

Pacienţii cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA şi au un risc mai mare de a dezvolta reacţii de hipersensibilitate şi anafilactice severe. Reacţiile de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcţie severitatea reacţiei.

În caz de şoc anafilactic trebuie administrat tratamentul medical de urgenţă.

c. Tratamentul la domiciliu (auto-administrarea)

Informaţiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate.

Riscurile potenţiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea şi administrarea medicamentului, precum şi de tratamentul reacţiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate.

Pacienţii trebuie informaţi despre primele semne ale reacţiilor de hipersensibilitate. Decizia dacă un pacient este potrivit pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare se ia de către medicul curant care va asigura instruirea adecvată.

Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.

Deoarece informaţiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare sunt limitate, este recomandată şi administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (vezi capitolul III.a. Doze şi mod de administrare).

d. Agenţi transmisibili

Vaccinarea adecvată (hepatita A şi B), trebuie avută în vedere la pacienţii care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană.

e. Fumatul

Fumul de tutun este un factor important de risc pentru dezvoltarea şi progresia emfizemului.

Se recomandă ferm întreruperea fumatului şi evitarea fumului de tutun din mediul ambiant.

f. Conţinutul de sodiu - Informaţii pentru pacienţii care necesită dietă hiposodată

- IA1PU 1000 mg pulbere şi solvent pentru soluţie perfuzabilă conţine aproximativ 37 mg (1,6 mmoli) sodiu per flacon, echivalent cu 1,9% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 4000 mg pulbere şi solvent pentru soluţie perfuzabilă conţine aproximativ 149 mg (6,5 mmoli) sodiu per flacon echivalentă cu 7,4% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.
- 5000 mg pulbere şi solvent pentru soluţie perfuzabilă conţine aproximativ 186 mg (8,1 mmoli) sodiu per flacon echivalent cu 9,3% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.

g. Interacţiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacţiuni

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

h. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra funcţiei de reproducere, iar siguranţa utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate.

Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puţin probabil ca acesta să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate.

Cu toate acestea, IA1PU trebuie administrată cu precauţie la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă IA1PU/metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. Excreţia în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu IA1PU, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra fertilităţii, iar efectele sale asupra fertilităţii la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacţii adverse asupra fertilităţii atunci când este administrat în dozele recomandate.

VI. Monitorizarea tratamentului

La iniţierea tratamentului este recomandată o evaluare iniţială care să cuprindă HRCT toracic, probe complexe respiratorii (în cazul în care aceasta nu este accesibilă se recomandă cel puţin spirometrie şi DLCO), proba de efort (cel puţin test de mers 6 minute). Se va adăuga un istoric amănunţit al bolii, istoricul de fumat (fumatul activ contraindică terapia de augmentare), precum şi istoric legat de vaccinare. Înainte de iniţierea tratamentului se recomandă vaccinare pentru hepatita A şi B.

• Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puţin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) şi va consta în spirometrie, test de mers. Deşi nu este apanajul secţiilor de pneumologie, evaluarea minuţioasă a funcţiei hepatice (cu analize de laborator şi fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situaţia clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum şi cu vaccinul pneumococic conjugat şi neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.

Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau a lipsei complianţei.

Refuzul pacientului de a efectua investigaţiile necesare monitorizării bolii (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat, continuat şi urmărit de medici specialişti pneumologi.

Evaluarea şi decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experienţă în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

a. Modalităţi de prescriere

Medicul curant va întocmi un dosar care va conţine următoarele informaţii:

1. Istoricul pacientului - cu detalii asupra criteriilor de includere/excludere
2. Confirmarea diagnosticului: valoarea plasmatică şi genotipare, fenotipare sau secvenţiere genică
3. Raport CT
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLCO), teste de mers
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (anexa nr 1)*);

_____

*) Consimţământul informat este obligatoriu la iniţierea tratamentului.

Consimţământul informat este obligatoriu şi în timpul tratamentului dacă pacientul este luat în evidenţa medicului curant.

Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

7. Formular de evaluare a pacientului cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină (anexa nr 2)

Anexa Nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ

Subsemnatul/Subsemnata ..... CNP .....

Domiciliat/ă în localitatea ....., Str ....., nr ..., bl ....., sc ....., et ....., ap ....., sector/judeţ ....., telefon ....., având diagnosticul de ..... declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane.

Aţi fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **deficit de alfa-1 antitripsină**. Aceasta este o boală cronică, genetică, caracterizată prin pierderea precoce a structurii pulmonare, cu apariţia degradării precoce, a simptomelor respiratorii (tuse, respiraţie grea, infecţii şi agravări periodice), şi a insuficienţei respiratorii, mai ales la pacienţii fumători sau la cei cu expunere semnificativă la noxe respiratorii.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obţine un diagnostic corect şi necesită urmărire permanentă. Pentru diagnosticul acestei boli este necesară testarea valorii plasmatice a alfa-1 antitripsinei, precum şi genotiparea, fenotiparea sau secvenţiere genică. Doar anumite variante genetice ale bolii pot beneficia de tratament specific. Pentru evaluarea bolii se folosesc adesea computerul tomograf cu înaltă rezoluţie, explorarea funcţională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), testul de mers 6 minute. Există posibilitatea să aveţi şi boală de ficat asociată deficitului de alfa-1 antitripsină. În acest sens, evaluarea în secţie de gastroenterologie este necesară pe parcursul bolii.

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluţie unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alţii cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Esenţial pentru a încetini evoluţia bolii este oprirea definitivă a fumatului, alte atitudini de dorit sunt vaccinarea antigripală, antipneumococică, antihepatită A şi B, şi antiSARS-CoV2, menţinerea unei greutăţi adecvate, efectuarea constantă a efortului fizic în limita toleranţei. Controalele medicale periodice (anual sau ori de câte ori aveţi nevoie) sunt necesare, iar medicaţia inhalatorie este deseori recomandată şi trebuie continuată. Dacă oxigenarea dumneavoastră ajunge la un nivel inacceptabil, medicul dumneavoastră poate considera necesar să vă suplimenteze nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever şi poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimţământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa sau încetini declinul bolii , prelungi viaţa şi îmbunătăţi calitatea vieţii.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoaşteţi riscurile şi beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoştinţă de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de “consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză".

Citiţi cu atenţie informaţiile şi discutaţi-le cu oricine doriţi. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveţi întrebări, adresaţi-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate.

Odată ce veţi fi informat despre riscurile şi beneficiile acestui tratament şi despre analizele şi controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veţi fi rugat să semnaţi acest formular de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză pentru a vă putea include în program.

Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteţi urma acest tratament dacă doriţi sau puteţi să refuzaţi dacă nu doriţi. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteţi opri tratamentul şi activităţile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeţi să nu urmaţi acest tratament puteţi discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obişnuită sau despre alte tratamente pentru **deficitul de alfa-1 antitripsină**.

Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestaţi orice simptome neobişnuite, vă rugăm să vă adresaţi medicului pneumolog sau asistentei specializate.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoaşteţi. De asemenea,

putem afla eventualele motive pentru care aţi putea opri tratamentul. În acest caz, veţi fi informat cu privire la orice date noi. Puteţi decide, apoi, dacă doriţi să luaţi în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeţi tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectaţi instrucţiunile
- Rămâneţi însărcinată
- Programul Naţional este anulat

Dacă hotărâţi să opriţi tratamentul şi controalele necesare, trebuie să comunicaţi acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numeşte inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Denumirea comercială a medicamentul este Respreeza. Medicamentul se regăseşte sub formă de pulbere, în flacoane de 1000, 4000 sau 5000 mg pulbere ce urmează să fie reconstituită cu 20 ml solvent.

Tratamentul se administrează exclusiv prin perfuzie intravenoasă lentă, sub supraveghere medicală, iar frecvenţa administrării perfuziei este săptămânală. Cantitatea de pulbere care vi se va administra în cadrul unei perfuzii depinde de greutatea dumneavoastră corporală (60 mg/kg corp).

Tratamentul acesta trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti pneumologi.

Informaţiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/autoadministrarea sunt limitate. Riscurile potenţiale asociate cu tratamentul la domiciliu (autoadministrarea) sunt legate de manipularea şi administrarea medicamentului, precum şi de tratamentul reacţiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate. Deoarece utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate, este recomandată administrarea sub supraveghere medicală.

Tratamentul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacţii adverse, dacă tratamentul va fi considerat ineficient sau nu va putea fi tolerat, atunci tratamentul se opreşte.

Se contraindică acest medicament dacă aveţi sub 18 ani, hipersensibilitate la inhibitorul alfa1 proteinazei umane, sau la oricare dintre excipienţi, precum şi la cei cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuţi împotriva IgA. Nu veţi primi acest medicament decât dacă aţi oprit fumatul pentru o perioadă de cel puţin 6 luni şi dacă veţi susţine sevrajul fumatului.

Reacţii adverse posibile:

- Hipersensibilitate

Pot să apară reacţii de hipersensibilitate, inclusiv la pacienţii care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al afla1 proteinazei umane. Medicaţia poate conţine urme de IgA.

Pacienţii cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA şi, prin urmare, au un risc mai mare de a dezvolta reacţii de hipersensibilitate şi anafilactice potenţial severe. Reacţiile suspectate de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcţie de natura şi severitatea reacţiei. În caz de şoc, trebuie administrat tratamentul medical de urgenţă.

- Reacţii adverse frecvente (≥1/100 şi <1/10) pot fi: ameţeală, durere de cap, respiraţie grea, greaţă.
- Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100) sunt reacţiile de tip hipersensibilitate, erupţii cutanate, bufeuri, amorţeli.
- Foarte rare (<1/10000) sunt: reacţii anafilactice, durere toracică, febră, frison, transpiraţii excesive, mâncărimi ale pielii.
- Cu frecvenţă necunoscută s-au raportat: umflături la nivelul ochilor, buzelor, feţei, durere la nivelul ganglionilor limfatici.

Orice reacţie adversă suspectată trebuie discutată cu medicul dumneavoastră curant, care poate decide (sau nu) oprirea tratamentului.

Alte atenţionări:

Agenţi transmisibili

Măsurile standard pentru prevenirea infecţiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecţia donatorilor, screening-ul donărilor individuale şi al rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecţie şi includerea în procesul tehnologic a unor etape eficiente pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii agenţilor infecţioşi nu poate fi exclusă în totalitate. Aceasta se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau celor nou-apărute, precum şi altor agenţi patogeni. Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum este virusul imuno-deficienţei umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) şi virusul hepatitei C (VHC), precum şi pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) şi parvovirusul B19.

Vaccinarea adecvată (hepatita A şi B), trebuie avută în vedere la pacienţii care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivaţi din plasmă umană

Sarcina

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra funcţiei de reproducere, iar siguranţa utilizării sale pe durata sarcinii la om nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei este o proteină umană endogenă, se consideră puţin probabil ca medicaţia să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, inhibitorul alfa1 proteinazei umane trebuie administrată cu precauţie la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă inhibitorului alfa1 proteinazei umane/metaboliţii acesteia se excretă în laptele uman. Excreţia în lapte a inhibitorului alfa1 proteinazei umane nu a fost studiată la animale. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu inhibitorului alfa1 proteinazei umane, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra fertilităţii, iar efectele sale asupra fertilităţii la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate.

Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacţii adverse asupra fertilităţii atunci când este administrat în dozele recomandat

Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puţin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) şi va consta în spirometrie, test de mers. Deşi nu este apanajul secţiilor de pneumologie, se recomandă evaluare minuţioasă a funcţiei hepatice (cu analize de laborator şi fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situaţia clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum şi cu vaccinul pneumococic conjugat şi neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

Am fost informat asupra importanţei şi consecinţelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament şi cu toate examenele clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucţiunile medicului, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunţ medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul .....

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului .....

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?

DA/NU

2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?

DA/NU

3. Sunteţi de acord sa urmaţi acest tratament?

DA/NU

4. Aţi înţeles ca reacţiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greaţa, dispneea, ameţeala, reacţiile alergice, precum cele de hipersensibilitate, anafilactice, urticarie) pot avea consecinţe asupra sănătăţii

dumneavoastră şi pot impune oprirea tratamentului?
DA/NU
În cazul în care aveţi reacţii adverse puteţi suna la medicul curant Dr. .....

Tel ..... sau la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, Bucureşti, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00; 021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97
Email: adr@anm.ro

Nume şi prenume pacient ..... Data .....
Semnătură pacient .....
Nume şi prenume medic ..... Data .....
Semnătură şi parafa medic .....

Anexa Nr. 2

Formular de evaluare pacient cu modificare genetică DAAT (Deficit de Alfa1 AntiTripsina)

Din punct de vedere al istoricului, în cazul evaluării iniţiale se va insista pe momentul diagnostic şi antecedente.
În cazul reevaluărilor, se va insista asupra modificărilor survenite de la ultima evaluare.

Nume ..... Prenume .....
CNP .....
Număr de telefon ..... Număr de telefon 2 .....
Adresa .....
Adresa e-mail .....
Genotip/fenotip identificat ..... Valoare plasmatică .....
Data identificării ..... Data ultimei evaluări: .....
Vârsta primelor simptome şi manifestările
.....
.....
.....
Diagnostice pulmonare cunoscute
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
Exacerbări în ultimul an:
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
Tratament actual
RESPREEZA: INHIBITOR DE ALFA 1 PROTEINAZĂ UMANĂ
Data administrării ..... Număr lot produs administrat .....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
Istoric fumat ..... Număr PA .....
Sevrat .....
Istoric noxe
.....
.....
.....
.....
Istoricul afecţiunilor concomitente (inclusiv hepatice - se vor ataşa analize şi fibroscan)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
Tratament concomitent
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
Simptome curente
.....
.....
.....
.....
Modificări clinice semnificative (BMI = ..., SaO2 = ..., AV = ...)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
Spirometrie (opţional pletismografie, tlco) (se vor ataşa)
.....
.....
.....
.....
6MWT (se va ataşa)
.....
.....
.....
.....
CT toracic (se va ataşa rezultatul) - doar pentru prima evaluare
.....
.....
.....
.....
Gazometrie (dacă este necesară; în acest caz se va ataşa)
.....
.....
.....
.....
CAT .....
mMRC .....
Opţionale (Analize/ecocardiografie/CT/ecografie abdominală; se vor ataşa)
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
Istoric vaccinal, cu data aproximativă a ultimei vaccinări:
Antigripal .....
.....
Antipneumococic: .....
.....
Antihepatită A şi B
.....
.....
AntiSARS COV-2
.....
.....
Data Medic

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 289 cod (L01EK03): DCI TIVOZANIBUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. Indicaţia terapeutică - Carcinom celular renal:

TIVOZANIB este indicat în tratamentul de primă linie la pacienţii adulţi cu carcinom renal (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat şi la pacienţii adulţi netrataţi anterior cu inhibitori ai căii VEGFR şi mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.

II. Criterii de includere în tratament

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom renal non-urotelial, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile toate tipurile histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)
- pacienţi cu stadiu avansat (boală recidivată/metastatică):
- care nu au primit tratament sistemic anterior cu VEGFR şi mTOR
- după tratament anterior cu citokine (interferon şi/sau interleukina-2)
- status de performanţă ECOG - 0, 1 sau 2
- funcţie hematologică, renală şi hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

III. Criterii de excludere

- pacienţi cu status de performanţă > 2
- tratament anterior cu inhibitori VEGFR sau mTOR
- pacienţi cu funcţie biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienţi cu afecţiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbţia medicamentului pe cale orală
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- insuficienţă hepatică severă

IV. Doza şi mod de administrare:

Doza recomandată de tivozanib este de 1340 micrograme o dată pe zi, timp de 21 zile, cu o pauză de 7 zile, pentru a efectua un ciclu de tratament complet de 4 săptămâni.

Nu trebuie administrată mai mult de o doză de Tivozanib pe zi.

Tivozanib trebuie administrat pe cale orală. Tivozanib poate fi luat cu sau fără alimente. Capsulele trebuie să fie înghiţite întregi cu un pahar de apă şi nu trebuie deschise.

Nu se administrează concomitent cu preparate din plante ce conţin sunătoare (Hypericum perforatum)

Apariţia unor reacţii adverse poate impune întreruperea temporară şi/sau scăderea dozei de tivozanib.

În cazul omiterii unei doze, nu trebuie administrată o doză de substituţie pentru a compensa doza uitată. Următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

În cazul în care pacientul prezintă vărsături, nu trebuie să utilizeze o doză de substituţie; următoarea doză trebuie administrată la următorul moment stabilit anterior, conform schemei.

În cazul în care este necesară reducerea dozei, doza de tivozanib poate fi scăzută la 890 micrograme o dată pe zi, cu schemă normală de tratament de 21 zile cu doză zilnică, urmată de o perioadă de pauză de 7 zile.

Modificările recomandate ale dozei de Tivozanib în caz de apariţie a reacţiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă, precum şi în cazul refuzului pacientului de a continua terapia.

V. Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutică:
- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină; electroliţi)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen şi pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Monitorizarea răspunsului la tratament şi a toxicităţii:
- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 şi maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la :
- Eşecul tratamentului (pacienţii cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă). La aproximativ o treime din pacienţi, hipertensiunea arterială a apărut în primele 2 luni de tratament. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenţie înainte de iniţierea tratamentului cu tivozanib. În timpul tratamentului, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru hipertensiune arterială şi trataţi, dacă este necesar, cu medicamente anti-hipertensive, conform practicilor medicale standard. În caz de hipertensiune arterială persistentă, în ciuda tratamentului anti-hipertensiv, doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt şi re-iniţiat cu o doză mai mică după ce tensiunea arterială este controlată, conform evaluării clinice. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în cazurile de hipertensiune arterială severă persistentă, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă sau alte complicaţii ale hipertensiunii arteriale.

Totuşi, pacienţii cărora li se administrează medicamente anti-hipertensive trebuie monitorizaţi pentru hipotensiune arterială atunci când tivozanibul este întrerupt temporar sau permanent.

Evenimente tromboembolice arteriale

În studiile clinice cu tivozanib, au apărut evenimente tromboembolice arteriale (ETA). Factorii de risc pentru ETA includ bolile maligne, vârsta > 65 ani, hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat, hipercolesterolemie şi boală tromboembolică preexistentă. Tivozanib nu a fost studiat la pacienţii care au prezentat un ETA în cele 6 luni anterioare iniţierii studiului clinic. Tivozanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii care prezintă risc sau care au prezentat astfel de evenimente (cum ar fi infarct miocardic, accident vascular cerebral).

Evenimente tromboembolice venoase

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente tromboembolice venoase (ETV) incluzând embolia pulmonară şi tromboza venoasă profundă. Factorii de risc pentru ETV includ intervenţii chirurgicale majore, traume multiple, ETV preexistente, vârsta înaintată, obezitate, insuficienţă cardiacă sau respiratorie şi imobilitate prelungită. Tivozanib nu a fost studiat la pacienţii care au prezentat un ETV în cele 6 luni anterioare iniţierii studiului clinic. Decizia privind tratamentul, în special la pacienţii care prezintă risc de ETV, trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Insuficienţă cardiacă

În studiile clinice cu tivozanib utilizat în monoterapie pentru tratarea pacienţilor cu CCR, a fost raportată insuficienţă cardiacă. Semnele sau simptomele insuficienţei cardiace trebuie monitorizate periodic pe durata tratamentului cu tivozanib. Abordarea evenimentelor de insuficienţă cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a terapiei şi/sau scăderea dozei de tivozanib, plus tratamentul cauzelor principale potenţiale ale insuficienţei cardiace, de exemplu hipertensiune arterială.

Hemoragie

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente hemoragice. Tivozanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii care prezintă risc sau au antecedente de sângerare. În cazul în care orice sângerare necesită intervenţie medicală, tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt temporar.

Proteinurie

Proteinuria a fost raportată în studiile clinice cu tivozanib. Se recomandă monitorizarea proteinuriei înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul tratamentului. Pentru pacienţii care prezintă proteinurie de grad 2 (> 1,0 - 3,4 g/24 ore) sau grad 3 (≥ 3,5 g/24 ore), doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar. În cazul în care pacienţii dezvoltă proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic), tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent.

Factorii de risc pentru proteinurie includ hipertensiunea arterială.

Hepatotoxicitate

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate creşteri ale valorilor serice ale ALT, AST şi bilirubinei. Majoritatea creşterilor valorilor serice ale AST şi ALT nu au fost însoţite de creşteri concomitente ale valorilor bilirubinemiei. Valorile AST, ALT, bilirubinei şi fosfatazei alcaline trebuie monitorizate înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib, din cauza riscului potenţial de hepatotoxicitate.

Tivozanib nu se recomandă la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie trataţi doar cu o capsulă de tivozanib de 1340 micrograme o dată la două zile, deoarece pot prezenta un risc crescut de reacţii adverse din cauza expunerii mari induse de doza de 1340 micrograme administrată în fiecare zi. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când se administrează tivozanib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Tivozanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată, cu monitorizarea atentă a tolerabilităţii.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

În studiile clinice, un singur caz de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a fost confirmat după tratamentul cu tivozanib. SEPR este o tulburare neurologică ce se poate manifesta prin cefalee, convulsii, letargie, confuzie, orbire şi alte tulburări de vedere şi neurologice. Poate să apară hipertensiune arterială uşoară până la severă. Diagnosticul de SEPR se confirmă prin imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM). Tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent la pacienţii ce prezintă semne sau simptome ale SEPR. Siguranţa re-iniţierii tratamentului cu tivozanib la pacienţii cu antecedente de SEPR nu este cunoscută şi trebuie utilizat numai cu prudenţă la aceşti pacienţi.

Prelungire a intervalului QT

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportată prelungirea intervalului QT. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare. Se recomandă utilizarea tivozanibului cu prudenţă la pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau alte afecţiuni cardiace pre-existente şi la cei cărora li se administrează alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT. Se recomandă monitorizarea iniţială şi periodică a electrocardiogramelor şi menţinerea valorilor electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele normale.

Perforaţie/fistulă gastrointestinală

Se recomandă monitorizarea periodică a simptomelor de perforaţie sau fistulă gastrointestinală pe parcursul tratamentului cu tivozanib şi utilizarea cu prudenţă a tivozanibului la pacienţii cu risc de perforaţie sau fistulă GI.

Complicaţii ale procesului de cicatrizare (vindecare a rănilor)

Din motive de prudenţă, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu tivozanib la pacienţii supuşi unor proceduri chirurgicale majore. Decizia de reluare a tratamentului cu tivozanib după intervenţia chirurgicală trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a procesului adecvat de cicatrizare (vindecarea rănilor).

Hipotiroidism

În studiile clinice cu tivozanib, a fost raportat hipotiroidism. S-a observat că hipotiroidismul apare oricând

în timpul tratamentului cu tivozanib, dezvoltându-se încă din primele două luni de la iniţierea tratamentului. Factorii de risc pentru hipotiroidism includ antecedente de hipotiroidism şi utilizarea medicamentelor antitiroidiene. Funcţia tiroidei trebuie monitorizată înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicilor medicale standard.

Vârstnici

Disfonia, diarea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar şi hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani. Profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să fie conştienţi că pacienţii vârstnici pot prezenta risc crescut de reacţii adverse.

Tartrazină

Capsulele Fotivda 890 micrograme conţin tartrazină (E102) care poate provoca reacţii alergice.

Anevrisme şi disecţii arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienţi cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme şi/sau disecţii arteriale. Înainte de începerea administrării Fotivda, acest risc trebuie luat cu atenţie în considerare la pacienţii cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

VIII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. Indicaţii terapeutice

• Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (RCHP) este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior.

• Polatuzumab Vedotin, în asociere cu bendamustină şi rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractar, care nu sunt candidaţi pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

II. Criterii de includere

Pacienţii adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) netratat anterior.

Pacienţii adulţi cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puţin unui regim anterior de chimioterapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului;
- Infecţii active grave;
- Polatuzumab Vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile aflate în perioada fertilă, care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potenţial pentru mamă depăşeşte riscul potenţial pentru făt.
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl) (conform RCP bendamustină)
- Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/µl sau, respective, la < 75000/µl) (conform RCP bendamustină)

IV. Tratament

DLBCL netratat anterior

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (R-CHP), urmate de două cicluri suplimentare de rituximab în monoterapie;
- Fiecare ciclu de tratament durează 21 de zile;
- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicaţia cu un antihistaminic şi un antipiretic trebuie administrată pacienţilor înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.

Doze recomandate:

- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab 375 mg/m^2, ciclofosfamidă 750 mg/m^2, doxorubicină 50 mg/m^2 şi prednison 100 mg/zi, se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de **1,8 mg/kg** în Ziua 1 a ciclurilor 1 - 6; se recomandă să nu se depăşească doza de 240 mg/ciclu. Polatuzumab Vedotin, rituximab, ciclofosfamida şi doxorubicina pot fi administrate în orice ordine în Ziua 1, după administrarea prednisonului;
- Prednisonul este administrat în Zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu;
- Ciclurile 7 şi 8 constau din rituximab în monoterapie.

DLBCL recidivat sau refractar

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu bendamustină;
- Fiecare ciclu de tratament durează 21 de zile;
- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicaţia cu un antihistaminic şi trebuie administrată pacienţilor înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.

Doze recomandate:

- Polatuzumab Vedotin administrat intravenos, în doza de **1,8 mg/kg**, în Ziua 2 a ciclului 1 şi Ziua 1 a ciclurilor 2 - 6; se recomandă să nu se depăşească doza de 240 mg/ciclu;
- Rituximab administrată intravenos, în doză de 375 mg/m^2 în Ziua 1 a ciclurilor 1 - 6;
- Bendamustina administrată intravenos, în doză de 90 mg/m^2/zi, în Zilele 2 şi 3 ale ciclului 1 şi în Zilele 1 şi 2 ale ciclurilor 2 - 6.

Doze omise sau întârziate:

Dacă aţi omis o doză planificată de Polatuzumab Vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se menţină un interval de 21 zile între doze.

Modificări ale dozei:

Viteza de perfuzie a Polatuzumab Vedotin trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacţie adversă la administrarea perfuziei. Polatuzumab Vedotin trebuie întrerupt imediat şi definitiv dacă pacientul manifestă o reacţie ce pune în pericol viaţa.

Reacţiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

Există diferite modificări potenţiale ale dozei de Polatuzumab Vedotin la pacienţii cu DLBCL netratat anterior şi la cei care sunt recidivanţi sau refractari.

Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP):

Indicaţie	Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior	Gradul 2[a])	Neuropatie senzorială: • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. • Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, reduceţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin. Neuropatie motorie: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeţi administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătăţirea la Grad ≤1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu

		viitor, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie, urmaţi cea mai severă recomandare prezentată mai sus.
	Gradul 3[a])	Neuropatie senzorială: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 2. • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg, reduceţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin. Neuropatie motorie: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeţi administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2 - 3 apare, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătăţirea la Grad ≤ 1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 - 3 apare, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie, urmaţi cea mai severă recomandare prezentată mai sus.
	Gradul 4	Întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin.
R/R DLBCL	Gradul 2 - 3	• Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Dacă s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, reluaţi Polatuzumab Vedotin la o doză redusă permanent de 1,4 mg/kg. • Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeţi Polatuzumab Vedotin. • Dacă nu s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, întrerupeţi Polatuzumab Vedotin .
	Gradul 4	Întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin.

[a]) R-CHP poate continua să fie administrat.

Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin, chimioterapie şi rituximab în controlul mielosupresiei:

Indicaţie	Severitatea mielosupresiei	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior	Gradul 3 - 4 Neutropenie	Întrerupeţi întreg tratamentul până când ANC*) se ameliorează la > 1000/µl. Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl după Ziua 7: • reluaţi întregul tratament; luaţi în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă şi/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida şi/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luaţi în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
	Gradul 3 - 4 Trombocitopenie	Întrerupeţi întreg tratamentul până când nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl după Ziua 7: • reluaţi întregul tratament; luaţi în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă şi/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida şi/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luaţi în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
DLBCL R/R	Gradul 3 - 4 Neutropenie[1])	Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea ANC revine la > 1000/µl. Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluaţi tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor. Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl după Ziua 7: • reluaţi tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m^2 la 70 mg/m^2 sau de la 70 mg/m^2 la 50 mg/m^2.
	Gradul 3 - 4 Trombocitopenie[1])	Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la >75000/µl. Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluaţi tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor. Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl după Ziua 7: • reluaţi tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m^2 la 70 mg/m^2 sau de la 70 mg/m^2 la 50 mg/m^2. • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m^2, întrerupeţi tot tratamentul.

*) ANC: număr absolut de neutrofile.
[1]) În situaţia în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.

Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul reacţiilor legate de perfuzie (IRR):

Indicaţie	Severitatea IRR în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior şi DLBCL R/R	Gradul 1 - 3 IRR	Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin şi administraţi tratament de susţinere. Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin. În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurenţa oricăror simptome de grad 3, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin. În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absenţa reacţiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate crescută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute. Pentru următorul ciclu, administraţi în perfuzie Polatuzumab Vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacţii legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administraţi premedicaţie pentru toate ciclurile.
	Gradul 4 IRR	Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin imediat. Administraţi tratament de susţinere. Întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin.

Contraindicaţii:
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
Infecţii active severe.
Contraindicaţii legate de tratamentul cu rituximab:
Hipersensibilitate la substanţa activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienţii

enumeraţi
Contraindicaţii legate de tratamentul cu ciclofosfamidă:
- hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliţii săi sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi
- infecţii acute
- aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
- infecţie a tractului urinar
- toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
- obstrucţie a debitului urinar
- sarcină
- alăptare
- persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la aceşti pacienţi nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu şi risc
Contraindicaţii legate de tratamentul cu doxorubicină
- Hipersensibilitate la substanţa activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienţi.
Contraindicaţii pentru administrarea intravenoasă:
- Hipersensibilitate la antracendione sau alte antracicline
- Mielosupresie marcată persistentă şi/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice şi/sau radioterapie
- Tratamentul anterior cu doxorubicină şi/sau alte antracicline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) şi antracendione
- Infecţie generalizată
- Insuficienţă hepatică severă
- Aritmii severe, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută - Tendinţă hemoragică crescută
- Alăptarea
Contraindicaţii legate de tratamentul cu bendamustină
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)
Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, şi poate afecta funcţia reproducătoare şi fertilitatea masculină. Aşadar, bărbaţii trataţi cu acest medicament sunt sfătuiţi să-şi conserve şi să-şi păstreze probe de spermă anterior tratamentului.
S-au raportat reactivări ale unor infecţii latente. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pe durata tratamentului pentru semne ale unor infecţii bacteriene, fungice sau virale şi trebuie să ceară sfatul medicului dacă apar semne sau simptome. Trebuie luată în considerare profilaxia antiinfecţioasă pe durata tratamentului. Polatuzumab Vedotin nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active grave.
Vaccinurile cu virus viu sau viu atenuat nu trebuie administrate concomitent cu tratamentul.
Femeile însărcinate trebuie sfătuite cu privire la riscul pentru făt.
Pacientele cu potenţial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Polatuzumab Vedotin şi timp de cel puţin 9 luni după ultima doză. Pacienţii cu partenere având potenţial fertil trebuie sfătuiţi să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului. şi timp de cel puţin 6 luni după ultima doză
Precizări legate de asocierea Polatuzumab Vedotin cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină:
Înainte de iniţierea tratamentului cu rituximab, toţi pacienţii trebuie supuşi testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puţin statusul AgHBs şi statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienţii cu formă activă a hepatitei B nu trebuie trataţi cu medicamentul rituximab. Pacienţii la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultaţi de către specialişti în boli hepatice înainte de a începe tratamentul şi trebuie să fie monitorizaţi şi controlaţi conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.
În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă, trebuie să se efectueze cu regularitate analiza numărului de leucocite şi de trombocite. Dacă semnele mielosupresiei devin evidente, se recomandă ajustarea dozei după caz.
Funcţia cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienţii să înceapă tratamentul cu doxorubicină şi trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariţiei insuficienţei cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficienţă cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcţiei cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multiplă (AGMU) sau ecocardiografie (ECO).
Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu trebuie să primească doxorubicină.
Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte şi în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând formula leucocitară. Leucopenia şi/sau granulocytopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicităţii hematologice a doxorubicinei şi reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. În timpul tratamentului, concentraţia serică de acid uric poate creşte. În cazul apariţiei hiperuricemiei trebuie iniţiat tratamentul antihiperuricemic.
V. Întreruperea tratamentului
- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Toxicitate inacceptabilă;
- Decizia pacientului.
VI. Prescriptori
Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. Indicaţii terapeutice:
A. Pneumopatii interstiţiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)
B. Pneumopatia interstiţială difuză asociată sclerodermiei - (PID-SSc)

A. Pneumopatii interstiţiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulţi (cu excepţia Fibrozei pulmonare idiopatice - Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).
a. Diagnostic:
Pneumopatia interstiţială difuză - fenotipul fibrozant progresiv reprezintă un grup divers de pneumopatii interstiţiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic şi clinic şi care sunt caracterizate de o evoluţie fibrozantă, progresivă.
Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:
• Pneumonita de hipersensibilitate - forma cronică, fibrozantă;
• Pneumopatie interstiţială difuză - formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
• Pneumopatie interstiţială neclasificabilă, fibrozantă;
• Pneumopatie interstiţială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
• Sarcoidoza cu afectare interstiţială pulmonară fibrozantă, progresivă;
• Colagenozele cu afectare interstiţială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de ţesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)
• Fibroza pulmonară familială şi/sau genetică;
• Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
• Pneumopatiile interstiţiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
• Pneumopatiile interstiţiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
• Alte tipuri de PID fibrozante.

Diagnosticul de PID-FFP este susţinut de următoarele:
• **Simptome**: de obicei pacienţii acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranţă scăzută la efort;
• **Semne clinice**: auscultaţia pulmonară poate pune în evidenţă raluri crepitante fine sau "in velcro", anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;
• **Serologie**: prezenţa autoanticorpilor circulanţi poate susţine un diagnostic de colagenoză;
• **Radiologie**: tomografia computerizată cu rezoluţie înaltă (high resolution computed tomography, HRCT) poate evidenţia leziuni de tip interstiţial ce modifică arhitectura normală a plămânului:
- opacităţi de tip reticular, bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune cu sau fără leziuni de "fagure de miere" **sau**
- opacităţi de tip "geam mat"/condensare alveolară cu opacităţi de tip reticular şi bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune suparaadăugate.
• **Probele funcţionale respiratorii**: scăderea CVF cu raport VEMS/CVF normal sau crescut peste valoarea inferioară limită a normalului (lower limit normal, LLN), scăderea CPT, scăderea VR, scăderea factorului de transfer al CO (DLco). De obicei acestea se întâlnesc în disfuncţiile ventilatorii de tip restrictiv;
• **Proceduri suplimentare**: lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronşică cu puncţie-biopsie transbronşică ganglionară, biopsia pulmonară transbronşică, criobiopsia transbronşică sau biopsia pulmonară chirurgicală, testul de mers 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar pot fi utilizate la nevoie în stabilirea unui diagnostic de certitudine.
Discuţia multidisciplinară reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialişti pneumologi, reumatologi, radiologi şi anatomo-patologi (după caz).
b. Progresivitatea fibrozei poate fi evidenţiată pe unul din următoarele:
• pe HRCT - progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3 - 24 luni însoţită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF ≥ 5% din valoarea prezisă; **SAU**
• scăderea CVF cu ≥ 10% din valoarea prezisă în ultimele 3 - 24 de luni; **SAU**
• scăderea CVF ≥ 5% din valoarea prezisă şi agravarea simptomelor în ultimele 3 - 24 luni; **SAU**
• scăderea factorului de transfer cu ≥ 15% în ultimele 3 - 24 de luni; **SAU**
• testul de mers 6 minute cu scăderea distanţei parcurse cu >50 metri în ultimele 3 - 24 luni **SAU** desaturarea semnificativă (cel puţin 4%).
Evaluarea progresivităţii PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. In cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstiţiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

B. Pneumopatie interstiţială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)
Diagnostic. La pacienţii cu sclerodermie diagnosticaţi de medicul reumatolog având în vedere criteriile de clasificare EULAR/ACR (2013), este necesar screening-ul afectării pulmonare interstiţiale prin monitorizarea simptomelor, examen HRCT toracic şi explorări funcţionale complexe (spirometrie şi măsurarea DLCO). Examenul HRCT poate identifica modificări interstiţiale pulmonare semnificative şi la pacienţi fără simptome respiratorii şi cu parametri funcţionali în limite normale. De aceea, screening-ul afectării pulmonare interstiţiale include evaluarea clinică, explorarea funcţională respiratorie complexă şi examenul HRCT toracic.
Diagnosticul de PID-SSc se bazează pe următoarele elemente:
- Modificări HRCT pulmonare interstiţiale difuze constând în diverse elemente:
o opacităţi de tip reticular, bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune cu sau fără leziuni de "fagure de miere" **sau**
o opacităţi de tip "geam mat"/condensare alveolară cu opacităţi de tip reticular şi bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune suparaadăugate
- Simptome respiratorii: pot fi prezente dispnee de efort, tuse seacă. Pacienţii pot prezenta modificări HRCT de PID-SSc şi în absenţa simptomelor respiratorii; de asemenea tusea în sclerodermie poate avea şi cauze diferite (ex. boala de reflux)
- Auscultaţie pulmonară: se pot ausculta raluri crepitante fine bazal bilateral la sfârşitul inspirului, deşi auscultaţia poate fi normală
- Probele funcţionale ventilatorii: se poate observa sindrom restrictiv cu reducerea capacităţii vitale forţate (CVF) şi a capacităţii pulmonare totale (CPT) faţă de limita inferioară a normalului, şi alterarea difuziunii alveolo-capilare cu reducerea DLCO faţă de limita inferioară a normalului. Pacienţii pot prezenta modificări HRCT şi simptome respiratorii chiar cu menţinerea unei spirometrii normale. De asemenea, alterarea DLCO poate fi cauzată şi de modificările vasculare pulmonare din sclerodermie.
- Elemente suplimentare: testul de mers 6 minute poate arăta o scădere a toleranţei la efort şi poate cuantifica scăderea saturaţiei în oxigen (SaO2) şi apariţia dispneei la efort şi permite monitorizarea pacientului.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament
A. Pneumopatii interstiţiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)
1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib (criteriul d. se aplică după caz):
a. Adult (>18 ani);
b. Diagnostic de pneumopatie interstiţială difuză - fenotip fibrozant progresiv;
c. Obiectivarea progresivităţii fibrozei;
d. Răspunsul insuficient la tratamentul de primă linie (dacă acesta există sau este aplicabil), de exemplu:
- tratamentul cortizonic (singur sau în asociere cu imunosupresoare) în sarcoidoză;
- evitarea expunerii la agentul etiologic şi tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;
- tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstiţială pulmonară.
2. Criterii de excludere:
a. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia
b. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.
c. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
d. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină
B. Pneumopatia interstiţială difuză asociată sclerodermiei - (PID-SSc)
Pacienţii cu sclerodermie la care examenul HRCT evidenţiază modificări de tip interstiţial pot beneficia de tratament dedicat afectării pulmonare (cu nintedanibum asociat sau nu cu alte mijloace terapeutice - micofenolat mofetil, ciclofosfamida, tocilizumab) în următoarele situaţii (tratament de primă linie):
a. Pacienţi cu PID-SSc sever de la data identificării afectării pulmonare (una din):
• Pacienţi cu extensie moderată sau severă a leziunilor pe HRCT
• Pacienţi care prezentau simptome respiratorii sau alterare a parametrilor funcţionali ventilatori cu minim 6 luni anterior datei examenului HRCT care evidenţiază anomalii interstiţiale pulmonare
b. Pacienţi cu PID-SSc uşor dar cu risc de progresie
• Pacienţi cu modificări imagistice limitate, dar care asociază unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:
- Vârsta peste 60 de ani
- Sex masculin
- Formă cutanată difuză recentă
- Ac anti SCL70 pozitivi
- Sindrom biologic inflamator asociat
Pentru pacienţii cu leziuni limitate pe HRCT şi care nu au factori de risc de progresie, este necesară monitorizarea evoluţiei clinice respiratorii, funcţionale şi imagistice la 6 - 12 luni, pentru a surprinde progresia fibrozei pulmonare (vezi Progresivitatea fibrozei la PID-FFP), caz în care au indicaţie de tratament cu nintedanib.
Decizia de iniţiere a tratamentului şi alegerea tratamentului de primă linie pentru PID-SSc (nintedanib,

micofenolat mofetil, ciclofosfamidă, tocilizumab etc) se va face prin colaborare între medicul reumatolog şi pneumolog. Nintedanib poate fi asociat cu un medicament imunosupresor.

1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib:

a. Adult (>18 ani);

b. Diagnostic de PID asociat sclerodermiei;

c. Una din:

• PID-SSc sever de la data identificării

• PID-SSc uşor cu risc de progresie Pacienţi cu PID-SSc cu semne de progresivitate a fibrozei

2. Criterii de excludere:

a. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia

b. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

c. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

d. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

III. Tratamentul cu nintedanibum**:**

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la iniţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

Durata tratamentului: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

Efecte secundare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări.

IV. Contraindicaţii:

• Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienţi, arahide sau soia;

• Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);

• Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);

• Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic;

• Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale;

• Accident vascular cerebral recent;

• Ischemie miocardică acută (dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea);

• Perforaţia gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

• Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung;

• Se opreşte tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;

• Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie).

Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.

Tratamentul cu nintedanibum poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Este obligaţia medicului curant. Ea constă în:

• Evaluare clinică şi biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;

• Evaluare funcţională respiratorie la 3 - 6 luni (minim spirometrie şi DLco);

• Evaluare imagistică - cel puţin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

• Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.

• Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.

• Refuzul pacientului de a efectua investigaţiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat, continuat şi monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie şi reumatologie.

Modalităţi de prescriere:

Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere);
2. Raportul HRCT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco);
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)*);
7. Fişa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

_____

*) Consimţământul informat este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIŢIALĂ DIFUZĂ - FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV SAU CU PNEUMOPATIE INTERSTIŢIALĂ DIFUZĂ ASOCIATĂ SCLERODERMIEI

Subsemnatul/Subsemnata ..... CNP..... Domiciliat/ă în localitatea ....., Str. ....., nr. ....., bl. ...., sc. ..., et. ..., ap. ..., sector/judeţ ....., telefon ....., având diagnosticul de ..... declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.

Aţi fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **pneumopatie interstiţială difuză - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroşarea/cicatrizarea ţesutului pulmonar. Această îngroşare cuprinde pereţii alveolelor, ceea ce îngreunează intrarea oxigenului în sânge. Oxigenul insuficient şi plămânul modificat duc la respiraţie grea (la început mai ales la efort) şi tuse seacă.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obţine un diagnostic corect şi necesită urmărire permanentă. Cele mai importante investigaţii sunt: computerul tomograf cu înaltă rezoluţie, explorarea funcţională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), gazometria, testul de mers 6 minute, bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar şi chiar biopsia pulmonară (aceste investigaţii variază de la caz la caz).

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluţie unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alţii cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Sunt lucruri pe care le poţi face pentru a menţine starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică şi antiSARS-CoV2, menţinerea unei greutăţi adecvate, urmărirea saturaţiei sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget şi măsoară saturaţia oxigenului care ar trebui sa fie peste 90%).

Dacă această saturaţie scade la valori la care medicul dumneavoastră consideră necesar, se poate suplimenta nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever şi poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimţământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa declinul bolii şi prelungi viaţa.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie sa cunoaşteţi riscurile şi beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoştinţă de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de "consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză". Citiţi cu atenţie informaţiile şi discutaţi-le cu oricine doriţi. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveţi întrebări, adresaţi-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate. Odată ce veţi fi informat despre riscurile şi beneficiile acestui tratament şi despre analizele şi controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veţi fi rugat să semnaţi acest formular de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză pentru a vă putea include în program. Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă ca puteţi urma acest tratament dacă doriţi sau puteţi să refuzaţi dacă nu doriţi. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteţi opri tratamentul şi activităţile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeţi să nu urmaţi acest tratament puteţi discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obişnuită sau despre alte tratamente pentru **PID-FFP**.

Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestaţi orice simptome neobişnuite, vă rugăm să vă adresaţi medicului pneumolog sau asistentei specializate.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoaşteţi. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care aţi putea opri tratamentul. În acest caz, veţi fi informat cu privire la orice date noi. Puteţi decide, apoi, dacă doriţi să luaţi în continuare tratamentul.

Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui sa întrerupeţi tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectaţi instrucţiunile
- Rămâneţi însărcinată
- Programul este anulat

Dacă hotăraţi să opriţi tratamentul şi controalele necesare, trebuie să comunicaţi acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numeşte Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentul este Ofev. Este o capsulă gelatinoasă, moale, de culoarea piersicii cea de 100 mg şi de culoare maro cea de 150 mg. Fiecare capsulă poate conţine 100 mg şi respectiv 150 mg de nintedanib.

Tratamentul acesta trebuie iniţiat şi supravegheat de medici specialişti pneumologi sau reumatologi.

Trebuie sa luaţi acest tratament conform instrucţiunilor şi nu trebuie folosit la nimic altceva.

Doza zilnică este de 150 mg de două ori pe zi. Dacă această doză nu este tolerata, se recomandă 100 mg de două ori pe zi. Nintedanibul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacţii adverse, dozele pot fi ajustate sau oprite temporar până la dispariţia reacţiei. Dacă tratamentul cu 100 mg de doua ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se opreşte. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă şi nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Se contraindică acest medicament dacă aveţi hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.

Reacţii adverse posibile:

• **Reacţii gastro-intestinale**: greaţă, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicaţiei împreuna cu alimentaţia. Personalul medical trebuie anunţat pentru scăderea dozelor sau oprirea momentană a medicaţiei şi reintroducerea ei după dispariţia simptomelor.

• **Afectarea funcţiei ficatului**: în cazul creşterii valorilor enzimelor de citoliză hepatică (TGO, TGP), fosfataza alcalină, gama glutamiltransferaza cu sau fără creşterea valorii bilirubinei, trebuie anunţat medicul curant şi acesta va lua decizia ajustării/opririi tratamentului conform recomandărilor. Dacă aveţi insuficienţă hepatică doza poate fi redusă sau nu poate fi luat deloc acest medicament, în funcţie de decizia medicului. Datorită acestei posibile reacţii adverse sunt necesare analize ale funcţiei hepatice înainte de începerea tratamentului şi ulterior periodic.

• **Hemoragia**: administrarea acestui medicament se poate asocia cu un risc crescut de hemoragie.

Trebuie sa anunţaţi medicul înainte de începerea tratamentului dacă luaţi medicamente anticoagulante (pentru "subţierea sângelui").

• **Evenimente tromboembolice arteriale:** Se impune prudenţă la administrarea medicamentului dacă aveţi risc cardiovascular crescut. Se poate chiar întrerupe tratamentul dacă apar semne şi simptome de ischemie miocardică acută: durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la
nivelul gâtului, maxilarului, umărului, braţului, bătăi rapide ale inimii, respiraţie dificilă, greaţă, vărsături.

• **Tromboembolie venoasă:** din cauza mecanismului de acţiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut. Anunţaţi medicul dacă aveţi durere, umflare, înroşire, senzaţie de căldura la nivelul unui membru.

• **Perforaţii gastro-intestinale:** din cauza mecanismului de acţiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut de perforaţie gastro-intestinală. Anunţaţi medicul dacă aţi avut o intervenţie chirurgicală recentă în zona abdominală, medicamentul trebuie administrat la peste o lună. De asemenea trebuia anunţat medicul în caz de durere severă la nivelul abdomenului, febră, vărsături, rigiditate abdominală.

• **Hipertensiune arterială:** deoarece acest medicament poate creşte tensiunea arterială, se recomandă măsurarea tensiunii arteriale periodic. De asemenea se impune prudenţă dacă aveţi intervalul QTc prelungit.

• **Complicaţii ale vindecării plăgilor:** din cauza mecanismului de acţiune al medicamentului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.

• **Reacţii alergice:** anunţaţi medicul dacăaveţi alergie cunoscută la soia sau arahide.

Alte atenţionări:

- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteţi femeie la vârsta fertilă, trebuie sa evitaţi să rămâneţi însărcinată pe perioada tratamentului prin măsuri contraceptive adecvate (inclusiv metode contraceptive de barieră, deoarece nu a fost investigat efectul nintedanibului asupra eficacităţii contraceptivelor orale);
- Are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudenţă;
- Ar putea produce trombocitopenie;
- Poate interacţiona cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunţat medicul în cazul administrării altor medicamente.

Monitorizarea tratamentului se va efectua:

- Examen clinic şi analize de sânge periodic conform indicaţiilor;
- Probe funcţionale respiratorii la interval de 3-6 luni;
- Computer tomograf de înalta rezoluţie cel puţin o dată la 2 ani.

Am fost informat asupra importanţei şi consecinţelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament şi cu toate examenele clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucţiunile medicului, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig sa anunţ medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta (ex ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc).

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariţiei reacţiilor adverse care nu pot fi

gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitara unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

.....

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?
   DA/NU
2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?
   DA/NU
3. Sunteţi de acord sa urmaţi acest tratament?
   DA/NU
4. Aţi înţeles ca reacţiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greaţa, vărsăturile, diareea, oboseala, anorexia, durerile abdominale, fenomenele trombocite) pot avea consecinţe asupra sănătăţii dumneavoastră şi pot impune oprirea tratamentului?
   DA/NU

În cazul în care aveţi reacţii adverse puteţi suna la medicul curant Dr. .....

Tel. ..... sau la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România

Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, Bucureşti, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00; 021- 317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97 Email: adr@anm.ro

Nume şi prenume pacient ..... Data .....

Semnatură pacient .....

Nume şi prenume medic ..... Data .....

Semnatură medic .....

Anexa nr. 2

Fişa Pacientului cu Pneumopatie Interstiţială Difuză - Fenotip Fibrozant Progresiv

Nume Pacient	**Vârsta: ani**
CNP	
Adresa	☐ **Urban** ☐ **Rural**
Telefon	
Medic curant	

DIAGNOSTIC:

Dată diagnostic: _ _/_ _/_ _ _ _

Deces? ☐ **Nu** ☐ **Da** **Dată deces:** _ _/_ _/_ _ _ _

Date clinice: G = ____ Kg T = _____cm IMC = ___

Debutul simptomelor (luni anterior): _____

Dispnee de efort	☐ nu ☐ da mMRC =	Hipocratism	☐ nu ☐ da
Tuse	☐ nu ☐ da	Raluri in velcro	☐ nu ☐ da
Febră	☐ nu ☐ da	Miopatie	☐ nu ☐ da
Dureri toracice	☐ nu ☐ da	Poliartralgii	☐ nu ☐ da
Wheezing	☐ nu ☐ da	Deformări articulare	☐ nu ☐ da
Fatigabilitate	☐ nu ☐ da	Sdr. Raynaud	☐ nu ☐ da
Anxietate	☐ nu ☐ da	Eritem nodos	☐ nu ☐ da
Modificări ORL	☐ nu ☐ da	Modificări cutanate	☐ nu ☐ da
Tulburări de vedere	☐ nu ☐ da		

Antecedente familiale? ☐ Nu ☐ Da: _____

Istoric fumat/noxe respiratorii/medicaţie

Istoric fumat ☐ Niciodată ☐ Fumător activ ☐ Ex-fumător _____ pachete-an

dată start _ _/_ _/_ _ _ _ dată stop _ _/_ _/_ _ _ _

Noxe respiratorii ☐ Nu ☐ Da:_____ Durata: _____

Medicamente folosite pe termen lung:

Medicaţie cu potenţial toxic pulmonar? amiodarona, busulfan, ciclofosfamida, metotrexat, IEC, aspirina, sărurile de aur, penicilamina, nitrofurantoin, sulfasalazina, statine, droguri ...

(http://www.pneumotox.com) ☐ Nu ☐ Da

Pneumoalergeni

Profesia _____ **HOBBY:** _____

Locuinţa (în care au apărut simptomele): ☐ mucegai, ☐ inundaţii, ☐ seră de flori, ☐ baie cu cadă, ☐ perdea de duş, ☐ aer condiţionat, ☐ nebulizator, ☐ pisică, ☐ perne/pilote cu puf

Păsări: sunteţi crescător _____, aveţi contact ocazional ____, aţi observat simptome în contact cu păsările sau curând după? ____ (porumbei, canari, papagali, găini, raţe, curcani etc}

PROFESIUNE: textile ____, fân____, fabricarea brânzei ____, crescător păsări ____, crescător animale _____, pielărie/tăbăcărie ____, ciupercărie _____, sticlărie _____, grădinărit cu insecticide/pesticide ____, curăţenie ____,
prelucrarea lemnului _____, bibliotecă sau arhivă _____

☐ Machine operator's lung, ☐ culegător de ciuperci, ☐ enzyme/detergent, ☐ lucrător în malţ, ☐ vinificaţie (mucegai de struguri), ☐ şoareci de laborator; ☐ scoici. Ocazional: ☐ balneoterapie, ☐ saună, ☐ compost

Serologie pneumonite (Alergeni IgG - Specifice) **Plămânul crescătorilor de păsări:** Proteine serice, pene şi dejecţii de: ☐ peruşi. ☐ porumbel, ☐ papagal **Plămânul fermierului:** ☐ Micropolyspora faeni, ☐ Thermoactinomyces vulgaris, ☐ Aspergillus fumigatus, ☐ Dermatophagoides farinae, ☐ Dermatophagoides pteronyssinus, ☐ Fungi amestec, ☐ Cladosporium herbarum, ☐ Stachybotrys atra, ☐ Candida albicans, ☐ Alternaria alternata **Alţi alergeni:** _____	Rezultate:

Laborator

VSH: _____ **PCR:** _____ **HLG:** _____
Creatinina: _____ **Alte:** _____

Markeri imunologici	**efectuat**	**Rezultate**
ACS	☐	
Receptor solubil IL2 (Sarcoidoza)	☐	
Ac anti MB glomerulara (Goodpasture)	☐	
CIC (activitate boli autoimmune)	☐	
Anti GMCSF (Proteinoza alveolara)	☐	
Ac c-ANCA (Wegener)	☐	
AC p-ANCA (Churg-Strauss, PAM)	☐	
Factor reumatoid (AR)	☐	
Ac-anti CCP (AR)	☐	
ANA depistaj (IF)	☐	
Profil ANA (Imunoblot)	☐	

☐ **U1nRNP/Sm:** (boala mixtă)
☐ **Sm:** (LES)
☐ **SS-A (Ro):** (Sjogren, LES)
☐ **Ro 52**
☐ **SS-B (La):** (Sjogren, LES)
☐ **Scl-70:** (Sclerodermie)
☐ **PM/Scl:** (Sclerodermie-Polimiozita/Dermatomiozita)
☐ **Jo-1:** (dermatomiozita/polimiozita)
☐ **Centromer:** (CREST)
☐ **PCNA:** (LES)
☐ **ds DNA:** (LES)
☐ **nucleozomi:** (LES)
☐ **histone:** (LES indus medicamentos)
☐ **proteina P-ribozomala:** (LES)
☐ **AMA-M2**

Profil Miozita ☐
(polimiozita/dermatomiozita/sindrom antisintetaza

Explorări funcţionale

SaO_2, Spirometrie

Data efectuării	SaO_2	CVF	VEMS	VEMS/CVF
__/__/____	___%	___L___%	___L___%	___%
__/__/____	___%	___L___%	___L___%	___%
__/__/____	___%	___L___%	___L___%	___%
__/__/____	___%	___L___%	___L___%	___%
__/__/____	___%	___L___%	___L___%	___%

DLCO

Data efectuării	DLCO	CPT	VR
__/__/____	___%	___%	___%
__/__/____	___%	___%	___%
__/__/____	___%	___%	___%

Pletismografie

Data efectuării	CPT	VR	CRF
__/__/____	___%	___%	___%
__/__/____	___%	___%	___%
__/__/____	___%	___%	___%

6MWT

Data efectuării	DISTANŢA	SaO_2 iniţial → final	Dispnee BORG iniţial → final	Fatigabilitate BORG iniţial → final
__/__/____	___m___%	___%→___%	___→___	___→___
__/__/____	___m___%	___%→___%	___→___	___→___
__/__/____	___m___%	___%→___%	___→___	___→___

Radiografie Torace Data efectuării: __/__/____

☐ Opacităţi reticulare bilateral
☐ Procese de condensare
☐ Geam mat
☐ Macronoduli
☐ Micronoduli
☐ Adenopatii hilare
☐ Pleurezie
☐ Pneumotorax

Distribuţie/Localizare:

Observaţii:

CT Torace Data efectuării: __/__/____

HRCT? ☐ da (secţiuni sub 2 mm) ☐ nu

Pattern HRCT		
	☐ UIP	da/nu- anomalii de tip reticular da/nu- fagure de miere ± bronsiectazii de tracţiune da/nu- distribuţie predominant subpleurală şi bazală da/nu- absenţa caracteristicilor non UIP
	☐ UIP posibil	da/nu- anomalii de tip reticular da/nu- distribuţie predominant subpleurală şi bazală da/nu- absenţa caracteristicilor non UIP
	☐ Non-UIP	da/nu- distribuţie predominant în zonele pulmonare mijlocii sau superioare) da/nu- distribuţie predominant peribronhovasculară da/nu- anomalii ground-glass extensive (> anomaliile reticulare) da/nu- micronoduli diseminaţi (predominant în lobii superiori) da/nu- chiste individuale (multiple la distanţă de zonele de fagure de miere) da/nu- aspect difuz mozaicat/air trapping (bilateral, > de 3 lobi) da/nu- procese de condensare (segmente sau lobi)
	☐ NSIP (☐ celular/☐ fibrotic) ☐ DIP ☐ RB ☐ OP ☐ DAD ☐ LIP ☐ Boala multichistică ☐ Crazy Paving ☐ Mozaic ☐ Adenopatii mediastinale	
	☐ Alt pattern	Descriere:

Lavaj bronhiolo-alveolar Data efectuării: __/__/____

Volum instilat _____ Volum recuperat _____
Nr. celule _____ x 10^6, Macrofage _____%, Limfocite _____%, Eozinofile _____%,

Neutrofile _____%, Siderofage _____%, CD4/CD8 _____ CD1 _____
Alte: _____
Scor GOLDE: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Concluzii:

Biopsie
☐ **neefectuată:** ☐ refuzul pacientului ☐ boală foarte severă ☐ comorbidităţi
☐ boală uşoară/stabilă (nu justifică biopsia) ☐ nu este necesară (diagnostic evident)
☐ alt motiv:_____

☐ **efectuată:** Data efectuării: _ _/_ _/_ _ _ _

☐ **TRANSBRONŞICĂ:** ☐ PULMONARĂ ☐ ADENOPATIE ☐ EBUS
☐ **CRIOBIOPSIE**
☐ **MEDIASTINOSCOPIE**
☐ **BIOPSIE PULMONARĂ CHIRURGICALĂ**

HISTOLOGIE:

Evaluare HTP

Data: _ _/_ _/_ _ _ _	PSAP = ____ mmHg	☐ Ecocardiografic/ ☐ Cateterism
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	PSAP = ____ mmHg	☐ Ecocardiografic/ ☐ Cateterism
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	PSAP = ____ mmHg	☐ Ecocardiografic/ ☐ Cateterism
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	PSAP = ____ mmHg	☐ Ecocardiografic/ ☐ Cateterism

Comorbidităţi/Complicaţii/Exacerbări

Diagnostic	dată diagnostic	tratament/management
	_ _/_ _/_ _ _ _	
	_ _/_ _/_ _ _ _	
	_ _/_ _/_ _ _ _	
	_ _/_ _/_ _ _ _	

EVALUARE MULTIDISCIPLINARĂ **Data evaluare:** _ _/_ _/_ _ _ _

DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:

Gradul de confidenţă:
Diagnostice diferenţiale:

Comportamentul clinic al bolii: ☐ Reversibilă, autolimitantă ☐ Reversibilă cu risc de progresie
☐ Stabilă cu afectare reziduală ☐ Progresivă, ireversibilă cu potenţial pentru stabilizare ☐ Progresivă, ireversibilă
sub tratament

Recomandări:
Investigaţii suplimentare:
Monitorizare:
Tratament:

Tratament PID

OLD	☐ Nu/ ☐ Da	data start _ _/_ _/_ _ _ _	durata (h/zi)

Reabilitare	☐ Nu/ ☐ Da	data start	data stop
		_ _/_ _/_ _ _ _	_ _/_ _/_ _ _ _
		_ _/_ _/_ _ _ _	_ _/_ _/_ _ _ _
		_ _/_ _/_ _ _ _	_ _/_ _/_ _ _ _

Propunere transplant?
☐ Nu
☐ Da

Includerea pacientului pe lista de aşteptare:
☐ Evidenţe imagistice sau histopatologice de UIP şi unul dintre următoarele criterii:
☐ DLco < 39% din prezis
☐ ↓ CVF > 10% în ultimele 6 luni
☐ Desaturare sub 88% la 6 MWT
☐ HRCT honeycombing > 50% din parenchimul pulmonar

Medicaţie recomandată (doză, reacţii adverse)	**Evoluţie**
_ _/_ _/_ _ _ _ Programare control _ _/_ _/_ _ _ _	☐ Ameliorare ☐ Staţionar ☐ Agravare
_ _/_ _/_ _ _ _ Programare control _ _/_ _/_ _ _ _	☐ Ameliorare ☐ Staţionar ☐ Agravare
_ _/_ _/_ _ _ _ Programare control _ _/_ _/_ _ _ _	☐ Ameliorare ☐ Staţionar ☐ Agravare
_ _/_ _/_ _ _ _ Programare control _ _/_ _/_ _ _ _	☐ Ameliorare ☐ Staţionar ☐ Agravare

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. Indicaţia terapeutică:
Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutaţie FLT3

II. Criterii de includere:

Pacienţii adulţi cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutaţie FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienţii cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutaţii a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]).

Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienţii în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

III. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
- Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh),

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea terapiilor anticanceroase şi se administrează în monoterapie.

Doze

Doza iniţială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absenţa unui răspuns [pacientul nu a obţinut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obţine beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puţin 6 luni, pentru a permite obţinerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea şi încetarea dozei de Gilteritinib la pacienţii cu LMA refractară sau recidivantă:

Criterii	Doza de Gilteritinib
Sindrom de diferenţiere	• Dacă se suspectează apariţia sindromului de diferenţiere, administraţi corticosteroizi şi iniţiaţi monitorizare hemodinamică. • Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib dacă semnele şi/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la iniţierea tratamentului cu corticosteroizi. • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la aceeaşi doză atunci când semnele şi simptomele se ameliorează până la gradul 2[a]) sau un grad inferior.
Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	• Opriţi tratamentul cu gilteritinib.
Interval QTcF >500 msec	• Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib. • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b]) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec faţă de nivelul de referinţă sau ≤480 msec.
Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	• Confirmaţi cu ECG în ziua 9. • Dacă este confirmat, luaţi în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	• Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib până la remedierea pancreatitei. • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b])).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3a sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	• Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib până la soluţionarea toxicităţii sau ameliorarea acesteia până la gradul 1a. • Reluaţi tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg[b])).
Planificarea TCSH.	• Întrerupeţi tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiţionare pentru TCSH. • Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grefă contra gazdă de gradul ≥2 şi a fost în RCc.[c])

[a]) Gradul 1 este uşor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viaţa în pericol.

[b]) Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.

[c]) RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obţinut cu excepţia recuperării incomplete a trombocitelor (<100 x 10^9/L)] şi RCi (a obţinut toate criteriile pentru RC cu excepţia recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală <1 x 10^9/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Notă:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obişnuită, trebuie să administraţi doza cât mai curând posibil în aceeaşi zi şi trebuie să reveniţi la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienţilor nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

V. Monitorizarea tratamentului şi Precauţii:

- Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de iniţierea tratamentului, în ziua 15 şi lunar pe tot parcursul tratamentului.
- Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înaintea iniţierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 şi 15 ale ciclului 1 şi înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienţii care au QTcF >500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor şi riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare şi înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.
- Dacă se suspectează apariţia sindromului de diferenţiere, trebuie iniţiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remedierea simptomelor. Dacă semnele şi/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la iniţierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele şi simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remedierea simptomelor şi trebuie administrat cel puţin 3 zile. Simptomele sindromului de diferenţiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.
- Dacă se suspectează apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienţii care dezvoltă SEPR.
- Pacienţii care dezvoltă semne şi simptome ce sugerează apariţia pancreatitei trebuie evaluaţi şi monitorizaţi. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt şi poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele şi simptomele de pancreatită au fost remediate
- Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child- Pugh), deoarece siguranţa şi eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populaţie.
- Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib şi, în consecinţă, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauţia la prescrierea concomitentă a gilteritinib şi a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp şi/sau proteinei de rezistenţă la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol şi claritromicină), deoarece acestea pot creşte expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp şi/sau BCRP. În situaţiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.
- Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ţintesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepţia cazului în care această combinaţie este considerată esenţială pentru îngrijirea pacientului.
- La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu şapte zile înainte de iniţierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepţie (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului şi timp de

6 luni după tratament. Nu se ştie dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficienţa contraceptivelor hormonale şi, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepţie cu barieră. Bărbaţii cu potenţial de reproducere trebuie sfătuiţi să utilizeze metode eficiente de contracepţie pe parcursul tratamentului şi timp de cel puţin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib şi timp de cel puţin două luni după ultima doză.

VI. **Prescriptori:** tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicii în specialitatea hematologie sau oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 293 cod (L04AA25-SHUa): DCI ECULIZUMABUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

Introducere

Sindroamele de microangiopatie trombotică (MAT) reunesc un spectru larg de afecţiuni cu manifestări clinice şi histologice comune. Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activităţii căii alterne a cascadei complementului, este o afecţiune genetică rară, cronică, caracterizată prin injurie endotelială severă şi tromboză microvasculară, la nivel capilar şi arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică şi injurie de organ. Deşi afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).

În aproximativ 60 - 70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutaţii ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine. Identificarea anomaliei genetice subiacente are importanţă diagnostică şi prognostică (permiţând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului şi riscul de recădere post-transplant renal) (**Tabel 1**).

Tabel 1. Anomaliile genetice şi prognosticul pacienţilor cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului

Proteina afectată	Frecvenţa (%)	Rata de remisiune cu plasmafereză (%)	Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 şi 10 ani (%)	Riscul de recădere posttransplant renal (%)
Factor H	20 - 30	60	70 - 80	80 - 90
Proteina CFHR 1/3	6	70 - 80	30 - 40	20
MCP	10 - 15	Fără indicaţie de plasmafereză	< 20	15 - 20
Factor I	4 - 10	30 - 40	60 - 70	70 - 80
Factor B	1 - 2	30	70	1 caz raportat
C3	5 - 10	40 - 50	6	40 - 50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. AtypicalHemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009

Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul pacienţilor cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60 - 70% dintre pacienţii cu mutaţia genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceştia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienţii cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46, o proteină ataşată suprafeţelor celulare) obţin o remisiune clinică fără plasmafereză şi prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală. În plus, mortalitatea acestor pacienţilor cu SHUa este de aproximativ 2 - 4% în rândul populaţiei adulte şi de 8 - 14% în rândul populaţiei pediatrice.

Deşi în ultimele trei decenii, terapia cu plasmă (plasmafereza sau administrarea de plasmă proaspătă congelată-PPI) a reprezentat prima linie de tratament în această afecţiune, variabilitatea răspunsului la tratament, prognosticul sever al acestor pacienţi şi rata mare de complicaţii au impus identificarea unor ţinte terapeutice specifice. În anul 2011, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat Eculizumab pentru tratamentul SHUa mediat de defecte ale activităţii cascadei complementului.

Eculizumab- Molecula

Eculizumab-ul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conţine o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanţuri grele şi uşoare umane.

Eculizumab este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a şi C5b şi prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

La pacienţii cu SHUa, activitatea farmacodinamică a eculizumab-ului se corelează direct proporţional cu nivelul seric al acestuia, iar blocarea completă a activităţii cascadei complementului se produce la niveluri serice cuprinse între 50 - 100 µg/mL. Pentru un pacient de 70 kg, eculizumabul are un clearance de 14.6 mL/h, ce corespunde unui timp de înjumătăţire de aproximativ 12 zile.

La pacienţi care efectuează plasmafereză, clearence-ul medicamentului creşte la 3660 mL/h şi timp de înjumătăţire scade la 1.26 ore. Eculizumab este metabolizat de către enzimele lizozomale din celulele sistemului reticuloendotelial.

I. Indicaţia terapeutică

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulţilor şi copiilor cu:

- Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament

1. Criterii de includere

Pacienţi cu microangiopatie trombotică mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

- Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creşterea LDH, prezenţa reticulocitozei şi a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menţionat că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
- Trombocitopenie
- Afectare de organ
  - Rinichi: injurie renală acută, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)
  - Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară.
- Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)
  - Dozarea activităţii proteazei ADAMTS13
  - Excluderea cauzelor infecţioase (sindrom hemolitic uremic secundar infecţiei cu Escherichia coli (E.coli) entero-patogen (SHU-STEC)
  - Excluderea cauzelor medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor, sepsis.
- Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**). **Începerea tratamentului cu Eculizumab nu trebuie să fie condiţionată de rezultatul acestor teste (greu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**

- Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 şi C4)
- Teste funcţionale (CH50 şi AP50)
- Cuantificarea produşilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.
- Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.
- Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutaţii vor fi identificate la 60 - 70% dintre pacienţi).

Figura 1. Algoritmul de diagnostic şi management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică. Algoritm adaptat după Brocklebank et al şi Goodship et al. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituţie a funcţiei renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxinE.Coli; HIV, virusul imunodeficienţei umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie iniţiat cât mai precoce (< 24 - 48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică şi prevenirea recăderilor pe termen lung. În populaţia pediatrică, se recomandă iniţierea de primă intenţie a tratamentului cu eculizumab. La adult, se recomandă terapie iniţială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică şi excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului

Tipul de investigaţie	
Teste funcţionale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activităţii factorului H
Cuantificarea calitativă şi cantitativă a componentelor complementului şi a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 şi C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produşilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb şi al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H şi anti-factor I
Teste genetice	Mutaţii ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerolkinaza[ε]

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathwaydisorders. Kidney Int. 2016
Abrevieri: MCP, membrane cofactorprotein; sMAC, complexul de atact al membranei solubil, CFHR, complement factor H relatedproteins.

Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea

activităţii sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activităţii cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcţionale (CH50, AP50) şi cantitative (C3, C4). Evidenţierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvenţial în funcţie de frecvenţa mutaţiilor genetice optimizează raportul cost-eficienţă în ceea ce priveşte diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. Abrevieri: CH50, complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului; SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI, factor I; MCP, membrane cofactorprotein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner&Rector's The Kidney.

2. Criterii de excludere/contraindicaţii :

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotică secundara (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)
- Hipersensibilitate la eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţii produsului.
- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie iniţiat la pacienţii:
  - cu infecţie netratată cu Neisseria meningitidis.
  - nevaccinaţi recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepţia cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

III. Tratament

Tratamentul suport este esenţial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de supleere a funcţiei renale, evitarea administrării de masă trombocitară). După confirmarea MAT, investigaţiile ulterioare trebuie orientate pentru identificare etiologiei subiacente. În faza acută, urgenţa o constituie confirmarea/infirmarea unei PTT, astfel încât dozarea activităţii proteazei ADAMTS13 trebuie efectuată înainte de începerea plasmaferezei. La pacientul adult, până la obţinerea tuturor investigaţiilor, trebuie considerat diagnosticul de PTT şi iniţiată plasmafereza în primele 24 de ore de la diagnostic datorită mortalităţii ridicate în absenţa tratamentului. La copii, PTT este rară, iar tratamentul de primă intenţie este eculizumab-ul.

La iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului sau aparţinătorilor legali/părintelui (anexa nr 1) este obligatoriu.

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcţiei renale şi ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesităţii terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicaţiilor infecţioase

Mod de administrare, Doze

Regim standard

Adulţi (> 18 ani)

- Regim de inducţie: 900 mg/săptămână,administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- Regim de menţinere: 1200 mg/săptămână în săptămâna 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14 ± 2 zile).
- Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25 - 45 min.
- Durată: pe toată durata vieţii sau dacă există criterii clinice de oprire a tratamentului.

Copii (< 18 ani)

- Pacienţii cu o greutate de peste 40 kg vor primi un regim identic cu cel al adulţilor
- Pacienţii cu o greutate de sub 40 kg vor primi un regim ajustat în funcţie de greutatea corporală

Tabel 3. Ajustare dozelor de eculizumab în funcţie de greutatea corporală la pacienţii pediatrici

Greutate corporală (kg)	Regim de inducţie	Regim de menţinere
30 - 39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20 - 29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10 - 29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5 - 9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Pacienţii care primesc terapii cu plasma (plasmafereza sau transfuzie cu plasma) necesita suplimentarea dozei cu Eculizumab

Regimuri alternative

Deşi nu există studii care să adreseze problema duratei tratamentului cu eculizumab, este recomandat ca administrarea acestuia să fie făcută pe toată durata vieţii, datorită riscului de recădere odată cu oprirea tratamentului. Cu toate acestea, există puţine dovezi care să susţină utilitatea menţinerii tratamentului pe tot parcursul vieţii pentru toţi pacienţii, în timp ce riscul infecţios este semnificativ (în special în cazul infecţiilor cu germeni încapsulaţi, ex: Neisseria meningitidis). În plus, există date de farmacocinetică şi farmacodinamică care arată că, în majoritatea cazurilor, dozele de inducţie şi întreţinere folosite în cadrul regimului standard determină niveluri serice ale eculizumab-ului de peste 100 µg/mL (nivelul ţintă pentru blocarea completă a activităţii complementului fiind de 50 - 100 µg/mL).

Studii care au urmărit evoluţia pacienţilor cu SHUa după oprirea eculizumab-ului au identificat o rată de recădere de aproximativ 30%, recăderile fiind mai frecvent întâlnite la pacienţii care prezentau mutaţii patogenice (Factor H, MCP), iar reintroducerea rapidă a tratamentului cu eculizumab (< 48 ore) a determinat remiterea completă a MAT, fără a determina sechele pe termen lung. Aceste observaţii susţin posibilitatea opririi tratamentului cu eculizumab, cel puţin în cazul anumitor pacienţi, cu monitorizarea strictă a pacienţilor pentru eventualele recăderi.

Tabel 4. Propuneri de regimuri de administrare a eculizumab-ului cu oprirea sau reducerea dozelor:

1.	Terapie standard	Oprirea tratamentului		
2.	Terapie standard	Eculizumab (nivel ţintă 50 - 100 g/mL)	Oprirea tratamentului	
3.	Terapie standard	Eculizumab (nivel ţintă 50 - 100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	Oprirea tratamentului
4.	Terapie standard	Eculizumab (nivel ţintă 50 - 100 g/mL)	Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a complementului	
5.	Terapie standard	Eculizumab (nivel ţintă 50 - 100 g/mL)		
6.	Terapie standard			

Legendă:

1. Regimul standard se administrează pentru o perioadă de 3 luni cu oprirea ulterioară a eculizumab-ului (ex: pacienţi cu un prim episod de SHUa pe rinichi nativ, cu remisiune clinică/paraclinică completă la 3 luni de zile).

2. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obţinerea unui nivel ţintă de 50 - 100 µg/mL, iar după o perioadă de monitorizare tratamentul va fi oprit (ex: pacienţi cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la mai mult de 12 luni de la oprirea tratamentului, şi la care se obţine o remitere completă a fenomenelor de MAT)

3. Regimul standard se va administra pentru o perioadă de 3 luni, apoi dozele vor fi scăzute pentru obţinerea unui nivel ţintă de 50 - 100 µg/mL, tratamentul fiind oprit după o perioadă de tratament cu doze scăzute de eculizumab pentru o blocare incompletă (CH50 sub 30%) a activităţii complementului (ex: pacienţi cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la 3 - 12 luni de la oprirea tratamentului, şi la care se obţine o remitere

completă a fenomenelor de MAT)

4.5. Tratamentul cu eculizumab va fi continuat pe o perioadă indefinită cu o blocare incompletă (4) sau completă (5) a activităţii complementului (ex: pacienţi cu recăderi pe grefa renală, pacienţi cu recăderi în contextul blocării incomplete ale activităţii complementului)

6. Regim standard (ex: pacienţi cu recăderi multiple în contextul blocării adecvate a activităţii complementului)

Recomandări privind profilaxia recurenţei SHUa post-transplant renal

• Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puţin 6 luni după iniţierea dializei, datorită şansei de recuperare a funcţiei renale în primele luni de la începerea tratamentului cu eculizumab.

• Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.

• Indicaţie de utilizare a tratamentului cu eculizumab la pacienţii transplantaţi renal se evaluează în funcţie de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).

Tabel 5. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală

Riscul de recădere	Strategia de prevenţie
Risc crescut (50 - 100%) (**Tabel 1 şi 2, Figura 2**) • Istoric de recădere precoce • Prezenţa unei mutaţii patogenice • Prezenţa unei mutaţii de tip "gain-of-function"	• Profilaxia cu eculizumab este indicată • Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat • Pacienţi fără mutaţie identificată • Pacienţi cu mutaţii cu semnificaţie patogenică incertă • Prezenţa unei mutaţii izolate a factorului I • Prezenţa unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H	• Profilaxia cu eculizumab este indicată
Risc scăzut • Mutaţie izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare	• Fără profilaxie

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Măsuri adjuvante

• Profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu eculizumab prin vaccinare pentru tulpinile A,B,C, W, Y:

a) Pacienţii trebuie vaccinaţi cu cel puţin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab (Vaccin pentru tulpinile A, ,C, W, Y + vaccin pentru tulpina B(mai frecventa în Europa)

b) Dacă vaccinarea se produce cu mai puţin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de eculizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel.

c) În anumite situaţii, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2 - 3 luni după oprirea acestuia.

Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienţii cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne şi simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceştia trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

• La copii este recomandată şi vaccinarea pentru pneumococ şi Haemophilus Influenzae.

V. Monitorizarea tratamentului

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea, recomandări
Generală	Date demografice	Iniţial
	Examen clinic complet	Iniţial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Monitorizarea eventualelor semne şi simptome de MAT (tensiune arterială, peteşii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei şi hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecţioase	Permanent la domiciliu
	Educarea pacienţilor pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică	Permanent
Renală	Funcţie renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Iniţial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Iniţial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezenţa/absenţa schistocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic şi paraclinic adaptată în funcţie de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activităţii cascadei complementului (conform tabel 2)	C3 şi C4 seric	Iniţial
	Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP	Iniţial
	Determinarea activităţii cascadei complementului prin CH50 şi AP50	Iniţial
	Evaluarea prezenţei autoanticorpilor anti-factor H şi I	Iniţial
	Cuantificarea produşilor de degradare ai complementului (C3d, Bb şi complexul de atac membranar sC5b-9)	Iniţial
	Teste genetice	Iniţial
Monitorizarea eficacităţii terapiei cu eculizumab	Nivelul seric al eculizumab-ului (ţintă: 50 - 100 µg/mL)	Iniţial, lunar
	CH50 (ţintă: < 10%)	Iniţial, lunar
	AP50 (ţintă: < 10%)	Iniţial, lunar
	Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafaţa endoteliului[15])	În funcţie de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schistocite)	Iniţial, lunar

VI. Indicaţii de întrerupere a tratamentului

• Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;

• Reacţii adverse severe la medicament (complicaţii infecţioase)

• Co-morbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;

• Deşi nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicaţia poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcţie de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament,

tipul mutaţiei şi în absenţa oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice (**Tabel 1, 4 şi 5**).

VII. Prescriptori

Medici din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie , terapie intensivă, hematologie şi onco-hematologie pediatrică.

Anexa Nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimţământ este adresat adulţilor care suferă de Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) şi părinţilor ai căror copii au SHUa. Documentul oferă informaţii despre Eculizumab, cum va fi administrat şi informaţii importante de siguranţă pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienţii cu Sindrom Hemolitic Uremic atipic şi hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substanţe care în sânge pot lega ţinte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricaţi pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicaţia provine dintr-o singură clonă de anticorp şi toate moleculele produse sunt identice.

SHUa este o boală în care o parte specifică a sistemului imun, numită sistemul complementului, este hiperactivă, de obicei datorată unui defect genetic în reglarea normală a sistemului complementului. Sistemul complementului este întotdeauna activ şi atunci când este hiperactiv poate distruge ţesuturile şi organele propriului corp. Produce aceasta prin afectarea vaselor mici de sânge şi prin formarea de trombi care pot împiedica circulaţia sângelui spre ţesuturi şi organe. Acest proces poartă denumirea medicală de Microangiopatie Trombotică (MAT). MAT în SHUa poate cauza distrugeri în multe organe, incluzând rinichii, creierul, inima, intestine, pancreas, ficat, ochi, piele.

Eculizumab este un anticorp care leagă una din părţile sistemului complementului şi o face inactivă. Aşadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici şi formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia şi distrugerea de organe în cadrul acestei afecţiuni. Cum SHUa este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut că tratament pentru termen-lung.

Întrebări frecvente

Care sunt datele de siguranţă referitoare la Eculizumab?

INFORMAŢII DE SIGURANŢĂ IMPORTANTE

Cum Eculizumab blochează o parte a sistemului imun, creşte riscul infecţiei cu un tip de bacterie, numită Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternică a creierului său infecţie severă a sângelui.

Aceste infecţii necesită îngrijire de specialitate urgentă, deoarece pot fi rapid fatale sau ameninţătoare de viaţă sau pot fi urmate de dizabilităţi majore.

Este important să înţelegeţi măsurile de precauţie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunteţi îngrijoraţi că aţi putea avea această infecţie (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Eculizumab trebuie să fiţi vaccinaţi împotriva infecţiei meningococice sau să fiţi pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides, până când vaccinul va avea timp să îşi facă efectul.

Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grijă să primiţi acest vaccin cu cel puţin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veţi primi un antibiotic pentru cel puţin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecţiei pe durata tratamentului.

Copii şi adolescenţii cu vârsta mai mică de 18 ani, vor fi vaccinaţi împotriva haemophilus influenza şi infecţiei pneumococice, conform programului naţional de vaccinare, cu cel puţin 2 săptămâni înainte de a începe terapia cu Eculizumab şi vor urma recomandările naţionale de vaccinare pentru fiecare grupă de vârstă. Dacă vaccinarea nu este posibilă datorită urgentei necesităţii iniţierii tratamentului cu Eculizumab, terapia antibiotică profilactivă va fi administrată

Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecţia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui să fiţi conştienţi de semnele şi simptomele infecţiei şi să informaţi imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveţi una din următoarele simptome:

- Durei de cap cu greaţa şi vărsături
- Dureri de cap cu gât sau ceafa înţepenită
- Febra
- Erupţie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă
- Sensibilitate la lumină

Pentru părinţii/reprezentanţii legali ai nou-născuţilor şi copiilor mici, este necesară o atenţie crescută, deoarece simptomele tipice de dureri de cap, febră şi înţepenirea cefei (redoare de ceafă), pot fi greu de detectat la aceştia, aşadar trebuie să fiţi atenţi şi la alte simptome precum inactivitate, iritabilitate, voma, scăderea apetitului alimentar.

Dacă nu puteţi contacta medicul dumneavoastră, mergeţi la departamentul de Urgente şi descrieţi situaţia medicală şi terapia primită.

Care sunt paşii pe care ar trebui să-i urmez înainte de a începe tratamentul?

Înainte începerii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanţa următoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecţiei cu bacteria Neisseria meningitidis
- Înţelegerea simptomelor asociate acestei infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră este tratat cu terapia de blocare a a complementului, înţelegerea faptului că trebuie vaccinaţi împotriva haemophilus influenza şi infecţiei pneumococice, în conformitate cu programul naţional de vaccinare, cu cel puţin 2 săptămâni înainte de a iniţia tratamentul cu Eculizumab
- Continuarea şi întreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiţi vaccinul împotriva infecţiei meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări şi în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides.

În plus, veţi fi monitorizaţi cu grijă, pentru depistarea infecţiei meningococica şi a altor infecţii, pe durata tratamentului.

Cum încep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de către un medic.

Veţi primi un pachet de început care conţine:

- **Cardul de siguranţă al pacientului:** este foarte importantă identificarea rapidă şi tratarea anumitor tipuri de infecţie la pacienţii care primesc Eculizumab; aşadar veţi primi un Card de siguranţă care conţine simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriţi. Purtaţi cu dumneavoastră întotdeauna acest card şi arătaţi-l oricărui reprezentant al sistemului medical.
- **Broşura de informare a pacientului/părintele pacientului cu SHUa**
- Medicul dumneavoastră vă va oferi participarea în **Registrul SHUa**

Cum se administrează Eculizumab?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasă** (introducerea unei soluţii în venă).

Injectarea durează între **25 şi 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparată şi administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistenta medicală) în domeniul sănătăţii. Aşa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reacţii adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactaţi medicul dacă aceasta se întâmplă.

După fiecare injectare veţi fi monitorizaţi pentru o oră. Veţi observa cu atenţie instrucţiunile date de medicul dumneavoastră.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Pentru adulţi :

Faza iniţială:

În fiecare săptămână din primele patru săptămâni, medicul vă va administra o perfuzie intravenoasă cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie conţine o doză de 900 mg (3 flacoane a 30 ml) şi va dura 25 - 45 minute (până la 90 min)

Faza de menţinere:

În săptămâna a cincea, medicul vă va administra o perfuzie intravenoasă de Eculizumab diluat, 1200 mg (4 flacoane de 30 ml) pe parcursul a 25 - 45 minute (până la 90 min).

După a cincea săptămână, medicul d-voastră vă va administra 1200 mg (4 flacoane a 30

Dozele pentru copii sunt după cum urmează (în funcţie de greutate) :

Greutate corporală (kg)	Regim de inducţie	Regim de menţinere
30 - 39	600 mg/săpt., 2 săptămâni	900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt.
20 - 29	600 mg/săpt., 2 săptămâni	600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt.
10 - 29	600 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt.
5 - 9	300 mg/săpt., 1 săptămână	300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt.

Peste greutatea de 40 kg, se foloseşte doza recomandată adulţilor

Este foarte important să nu lipsiţi sau amânaţi oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului şi a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici şi formării cheagurilor de sânge.

Cât timp trebuie să iau Eculizumab?

Deoarece SHUa este o **boală cronică** Eculizumab este prevăzut că un **tratament de durată.**

Pacienţii care au început tratamentul cu Eculizumab trebuie să continue să primească aceasta terapie, chiar dacă se simt mai bine.

Întreruperea sau încheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor SHUa, după oprirea tratamentului cu Eculizumab

Unii pacienţi care au întrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor şi simptomelor SHUa. Nu trebuie să întrerupeţi tratamentul cu Eculizumab fără să discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă plănuiţi să opriţi tratamentul cu Eculizumab, înainte trebuie să vorbiţi cu medicul dumneavoastră despre posibilele efecte secundare şi riscuri.

Acestea pot fi:

- Urinare scăzută (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare în starea dumneavoastră de alertă.
- Modificare ale testelor de sânge: o scădere semnificativă a numărului de trombocite, deoarece ele sunt folosite în formarea cheagurilor de sânge, o creştere semnificativă a distrugerii celulelor roşii, sau o creştere a nivelului seric de creatinina (afectare renală acută)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiraţiei

Sunt şi alte consideraţii pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Eculizumab?

Riscurile infecţioase

Datorită modului în care Eculizumabul acţionează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauţie, dacă aveţi o infecţie sistemică

Reacţii alergice

Eculizumab conţine o proteină care pot cauza reacţii alergice la anumiţi oameni. Dacă prezentaţi semne şi simptome după ce aţi primit Eculizumab, adresaţi-vă unui medicul. Cu toate acestea, reacţiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicaţii

Este important să înţelegeţi că anumite medicamente pe care le primiţi nu trebuie schimbate fără a vă consulta medicul. Vă rugăm, fiţi siguri că medicul dumneavoastră ştie toate medicamentele pe care le luaţi.

Disfuncţii Renale (rinichi) şi Hepatice (ficat)

Dacă suferiţi de insuficienţă renală sau hepatică, vă rog să informaţi medicul înainte de tratament.

Sarcina

Spuneţi medicului înaintea începerii tratamentului cu Eculizumab dacă sunteţi însărcinată sau plănuiţi să rămâneţi însărcinată. Eculizumab străbate placenta şi poate fi regăsit în sângele fătului sau nou-născutului

Alăptarea

Eculizumab poate trece în laptele pe care copilul dumneavoastră îl primeşte.

Copii şi adolescenţii

Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauţii speciale la persoanele cu vârsta mai mică de 18 ani care sunt tratate cu Eculizumab.

Persoanele vârstnice

Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauţii speciale la persoanele vârstnice- deşi experienţa administrării de Eculizumab la această grupa de vârstă este încă limitată.

Efecte adverse

ECULIZUMAB este în general bine tolerat. Cele mai comune reacţii adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, ameţeală, greaţă, febră (pirexie) şi scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate şi nu persistă după faza iniţială de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ..... pacient/aparţinător legal/părinte copil ....., internat în secţia ....., în urma parcurgerii acestor informaţii despre produs (DCI: Eculizumab) precum şi a informaţiilor medicale oferite de medicul curant în Sindromul hemolitic uremic atipic, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Menţionez că mi s-au explicat şi am înţeles riscurile evoluţiei în absenţa acestui tratament, precum şi cele legate de administrarea lui, inclusive efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului.

Menţionez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boală şi de schema terapeutică şi nu am neclarităţi.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizării împotriva infecţiei meningococice, pneumococice şi cu Haemophilus inluenzae şi sunt de acord cu procurarea şi efectuarea acestora în cel mai scurt timp.

Nume şi prenume pacient ..... Dată .....

Semnătura pacient/aparţinător/părinte .....

Nume şi prenume medic ..... Dată .....
Semnătura medic .....

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 294 cod (L04AA25-HPN): DCI ECULIZUMABUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

Introducere

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficienţe de organ şi complicaţii trombotice.

HPN este cauzată de mutaţii somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutaţia implică o deficienţă totală sau parţială a ansamblului de proteine (CD55 şi CD59 în special), proteine care sunt ataşate la suprafaţa membranei celulare prin ancora GPI, şi au rol în legarea complementului.

Prima descriere a bolii datează din anul 1882 şi a fost redescoperită de Marchiafavain în anul 1911.

HPN poate să se declanşeze la orice vârstă, dar de obicei debutează în special la adulţii tineri, în jurul vârstei de 30 de ani. Diagnosticul este de obicei întârziat cel puţin 1 an, chiar 10 ani în unele cazuri, datorită polimorfismului bolii. Prevalenţa acesteia este de aproximativ 1/500.000.

Aproximativ 35% dintre pacienţii cu HPN decedează în primii 5 ani de la diagnostic.

Manifestările clinice sunt variabile şi includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare şi mediu (vene hepatice, abdominale, creier şi piele), precum şi un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală şi dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin **hemoglobinurie** care este evidenţiată prin producţia de urină închisă la culoare din timpul nopţii şi dimineaţa, chiar hemoragică, context în care pacienţii pot prezenta şi fenomene de insuficienţă renală, sindrom icteric. Pacienţii prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri şi un disconfort permanent, împiedicând alimentarea şi hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic şi afectării pulmonare, iar prin creşterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Pentru toate aceste manifestări şi complicaţii, pacienţii cu HPN pot necesita intervenţii chirurgicale frecvente, repetate, ceea ce le scade şi mai mult calitatea vieţii.

În funcţie de localizare, tromboza (care afectează peste 40% dintre pacienţi) se poate prezenta prin durere abdominală, ischemie intestinală, hepatomegalie, ascită şi cefalee. Pacienţii pot prezenta epistaxis sau sângerări gingivale.

HPN este o boală cronică cu crize hemolitice care pot fi induse de anumiţi factori, cum ar fi vaccinarea, intervenţii chirurgicale, anumite antibiotice şi infecţii. Aplazia medulară poate apare în cca 20% din cazuri de HPN.

Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin **imunofenotipare prin citometrie în flux** (flow-citometrie) a prezenţei clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidenţierea deficitului pe cel puţin doua linii hematopoietice dintre următoarele: eritrocitară, granulocitară şi monocitară. Analiza moleculară nu este utilizată deoarece mutaţiile responsabile de boala nu sunt nici omogene nici repetitive. Diagnosticul diferenţial include toate celelalte forme de anemie (în special anemie hemolitică autoimună), tromboze ale arterei mezenterice, obstrucţia de venă portă şi tromboza de venă renală.

Eculizumab

Eculizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conţine o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanţuri grele şi uşoare umane. Eculizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a şi C5b şi prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

I. Indicaţia terapeutică (potrivit recomandărilor din raportul HTA)

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulţilor cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) şi aprobat pentru pacienţii cu istoric de transfuzii.

Nu se indică tratamentul cu eculizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienţii cu HPN, în absenţa criteriilor de hemoliză.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament în hemoglobinuria paroxistica nocturna

1. Criterii de includere

Pacienţi cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin (toate cele trei criterii):

• Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creşterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezenţa reticulocitozei şi a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidenţa deficitului de organ (cel puţin un deficit):

- Anemie semnificativă cu dependenţă/istoric de transfuzii
- Tromboză venoasă sau arterială
- Hipertensiune sau insuficienţă pulmonară neexplicată de altă patologie
- Insuficienţă renală neexplicată de altă patologie
- Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee

• Prezenţa clonei majore leucocitare HPN ≥ 10% identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaţionale (cel puţin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară şi monocitară utilizând cel puţin markerii FLAER, CD157 pentru monocite şi granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).

• Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicaţii :

• Infirmarea HPN ca şi cauză pentru hemoliza intravasculară
• Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ şi/sau istoric de transfuzii
• Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaţionale menţionate la criteriile de includere)
• Hipersensibilitate la Eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţii produsului.
• Refuzul vaccinării împotriva Neisseria meningitidis
• Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie iniţiat la pacienţii:
  - cu infecţie netratată cu Neisseria meningitidis.
  - nevaccinaţi recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepţia cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare

III. Tratament

Obiectivele tratamentului

• Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
• Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional La iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Mod de administrare. Doze.

Eculizumab trebuie administrat de către personalul medical şi sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienţilor cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

La pacienţii care au prezentat o bună toleranţă a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării şi recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătăţii.

Doze.

Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienţii adulţi (vârsta ≥18 ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durata de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreţinere:

• Perioada de atac: 600 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;
• Perioada de întreţinere: 900 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Eculiumab administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 - 45 minute (35 minute ± 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile Pacienţii trebuie

monitorizaţi timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariţiei unui eveniment advers în timpul administrării Eculizumab, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depăşească două ore la adulţi.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Vârstnici

Eculizumab poate fi administrat la pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauţii speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice - deşi experienţa privind utilizarea Eculizumab la acest grup de pacienţi este încă limitată.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică

Siguranţa şi eficacitatea Eculizumab nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Atenţionări

Nu se aşteaptă ca Eculizumab să afecteze componenta aplastică a anemiei la pacienţii cu HPN.

Infecţie meningococică

Datorită mecanismului său de acţiune, utilizarea Eculizumab creşte sensibilitatea pacientului la infecţia meningococică (provocată de Neisseria meningitidis). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup.

Pentru a reduce riscul infecţiei, toţi pacienţii trebuie să fie vaccinaţi cu cel puţin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumab, cu excepţia cazului în care întârzierea tratamentului cu Eculizumab depăşeşte riscurile de a dezvolta o infecţie meningococică.

Pacienţilor care iniţiază tratamentul cu Eculizumab la mai puţin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecţiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare.

În anumite situaţii, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu eculizumab până la 2 - 3 luni după oprirea acestuia.

Se recomandă vaccinurile contra serogrupurilor A, C, Y, W 135 şi B, acolo unde acestea sunt disponibile, pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienţii trebuie vaccinaţi în conformitate cu ghidurile medicale curente privind vaccinările.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecinţă, pacienţii cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară şi TSNMO, pot prezenta semne şi simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), MAT (SHUa), exacerbarea MG (MGg refractară) sau recidiva (TSNMO). Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecţiei meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecţie meningococică severă sau letală la pacienţii trataţi cu Eculizumab. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecţiilor meningococice la pacienţii trataţi cu Eculizumab. Se recomandă monitorizarea tuturor pacienţilor pentru observarea primelor semne ale infecţiei meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecţiei şi tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la aceste semne şi simptome şi cum să se adreseze fără întârziere pentru a obţine asistenţă medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienţii despre avantajele şi riscurile tratamentului cu Eculizumab şi trebuie să asigure pacienţilor o broşură de informare şi un card pentru siguranţa pacienţilor.

Alte infecţii sistemice

Datorită mecanismului său de acţiune, tratamentul cu Eculizumab trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu infecţii sistemice active. Pacienţii pot prezenta sensibilitate crescută la infecţii, în special cele determinate de Neisseria şi de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecţii grave cu specii de Neisseria (altele decât Neisseria meningitidis), inclusiv infecţii gonococice diseminate.

Se recomandă informarea pacienţilor prin prospectul medicamentului, pentru a creşte gradul de conştientizare legat de posibilitatea apariţiei unor infecţii grave şi pentru a identifica semnele şi simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienţii cu privire la profilaxia gonoreei.

Sarcina

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepţiei adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului şi timp de cel puţin 5 luni după ultima doză de tratament cu eculizumab.

Dacă tratamentul cu Eculizumab este considerat necesar în timpul sarcinii, după analiza individuală a raportului beneficiu/risc efectuată de medicul curant, se recomandă monitorizare atentă maternă şi fetală.

Alăptarea

Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza limitărilor datelor disponibile, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării şi sănătăţii trebuie luate în considerare în conjuncţie cu necesitatea clinică a administrării de eculizumab la mamă şi cu orice reacţii adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de eculizumab sau de afecţiunea de fond a mamei.

Fertilitatea

Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu eculizumab cu privire la fertilitate

V. Monitorizarea tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului cu Eculizumab pe toată durata vieţii pacientului, cu excepţia cazului în care condiţiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Eculizumab.

Pacienţii cu HPN trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH).

De asemenea, pacienţii cu HPN trataţi cu Eculizumab trebuie monitorizaţi pentru depistarea hemolizei intravasculare prin măsurarea valorilor LDH şi poate fi necesară modificarea dozei în timpul schemei recomandate de dozaj, de 14 +/- 2 zile, în timpul fazei de întreţinere (până la fiecare 12 zile).

VI. Indicaţii de întrerupere a tratamentului

- Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicaţii infecţioase)
- Comorbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterala a pacientului de a opri terapia
- Deşi nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicaţia poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcţie de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atenţionări legate de întreruperea tratamentului:

- Dacă pacienţii cu HPN întrerup tratamentul cu Eculizumab, aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea semnelor şi simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absenţa diluţiei datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de < 5 g/dl sau o scădere de > 4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creştere de 50% a creatininemiei; sau tromboză.
- Pacienţii care întrerup tratamentul cu Eculizumab trebuie monitorizaţi timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacţii.
- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Eculizumab, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă > 50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Eculizumab. În studiile clinice HPN, 16 pacienţi au întrerupt regimul de tratament cu Eculizumab. Nu au fost depistate semne de hemoliză gravă.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie.

Anexa Nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE

BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimţământ este adresat adulţilor care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă(HPN). Documentul oferă informaţii despre Eculizumab, cum va fi administrat şi informaţii importante de siguranţă pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE ECULIZUMAB?

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienţii cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substanţe care în sânge pot lega ţinte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricaţi pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicaţia provine dintr-o singură clonă de anticorp şi toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficienţe de organ şi complicaţii trombotice. Manifestările clinice sunt variabile şi includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare şi mediu (vene hepatice, abdominale, creier şi piele), precum şi un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală şi dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidenţiată prin producţia de urină închisă la culoare din timpul nopţii şi dimineaţa, chiar hemoragică, context în care pacienţii pot prezenta şi fenomene de insuficienţă renală, sindrom icteric. Pacienţii prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri şi un disconfort permanent, împiedicând alimentarea şi hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic şi afectării pulmonare, iar prin creşterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Eculizumab este un anticorp care leagă una din părţile sistemului complementului şi o face inactivă. Aşadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici şi formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia şi distrugerea de organe în cadrul acestei afecţiuni. Cum HPN este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut că tratament pentru termen-lung.

Întrebări frecvente

Care sunt datele de siguranţă referitoare la Eculizumab?

INFORMAŢII DE SIGURANŢĂ IMPORTANTE

Cum Eculizumab blochează o parte a sistemului imun, creşte riscul infecţiei cu un tip de bacterie, numită Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternică a creierului său infecţie severă a sângelui.

Aceste infecţii necesită îngrijire de specialitate urgentă, deoarece pot fi rapid fatale sau ameninţătoare de viaţa sau pot fi urmate de dizabilităţi majore.

Este important să înţelegeţi măsurile de precauţie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunteţi îngrijoraţi că aţi putea avea această infecţie (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Eculizumab trebuie să fiţi vaccinaţi împotriva infecţiei meningococice sau să fiţi pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides, până când vaccinul va avea timp să îşi facă efectul.

Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grijă să primiţi acest vaccin cu cel puţin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veţi primi un antibiotic pentru cel puţin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecţiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecţia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui să fiţi conştienţi de semnele şi simptomele infecţiei şi să informaţi imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveţi una din următoarele simptome:

- Durei de cap cu greaţă şi vărsături
- Dureri de cap cu gât sau ceafa înţepenită
- Febră
- Erupţie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă
- Sensibilitate la lumină

Dacă nu puteţi contacta medicul dumneavoastră, mergeţi la departamentul de Urgente şi descrieţi situaţia medicală şi terapia primită.

Care sunt paşii pe care ar trebui să-i urmez înainte de a începe tratamentul?

Înainte începerii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanţa următoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecţiei cu bacteria Neisseria meningitidis
- Înţelegerea simptomelor asociate acestei infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome
- Continuarea şi întreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiţi vaccinul împotriva infecţiei meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări şi în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides.

În plus, veţi fi monitorizaţi cu grijă, pentru depistarea infecţiei meningococice şi a altor infecţii, pe durata tratamentului.

Cum încep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de către un medic.

Veţi primi un pachet de început care conţine:

- **Cardul de siguranţă al pacientului:** este foarte importantă identificarea rapidă şi tratarea anumitor tipuri de infecţie la pacienţii care primesc Eculizumab; aşadar veţi primi un Card de siguranţă care conţine simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriţi. Purtaţi cu dumneavoastră întotdeauna acest card şi arătaţi-l oricărui reprezentatnt al sistemului medical.
- **Broşura de informare a pacientului cu HPN**
- Medicul dumneavoastră vă va oferi participarea în **Registrul HPN**

Cum se administrează Eculizumab?

Eculizumab este administrat prin **injectare intravenoasă, sub formă de perfuzie intravenoasă care** durează între **25 şi 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparată şi administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistenta medicală) în domeniul sănătăţii. Aşa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reacţii adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactaţi medicul dacă aceasta se întâmplă.

După fiecare injectare veţi fi monitorizaţi pentru o oră. Veţi observa cu atenţie instrucţiunile date de medicul dumneavoastră.

Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Faza iniţială:

În fiecare săptămână din primele patru săptămâni, medicul va administra o perfuzie intravenoasă cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie conţine o doză de 600 mg (2 flacoane a 30 ml) şi va dura 25 - 45 minute (până la 90 min).

Faza de menţinere:

În săptămâna a cincea, medicul vă va administra o perfuzie intravenoasă de Eculizumab diluat, 900 mg (3

flacoane de 30 ml) pe parcursul a 25 - 45 minute (până la 90 min).
După a cincea săptămână, medicul d-voastră va administra 900 mg (3 flacoane a 30 ml), la fiecare 2 săptămâni, ca tratament de lungă durată. Terapia poate fi individualizată şi intervalul între administrări poate creşte.

Este foarte important să nu lipsiţi sau amânaţi oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului şi a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici şi formării cheagurilor de sânge.

Cât timp trebuie să iau Eculizumab?

Deoarece HPN este o **boală cronică** Eculizumab este prevăzut că un **tratament de durată.**

Pacienţii care au început tratamentul cu Eculizumab trebuie să continue să primească această terapie, chiar dacă se simt mai bine.

Întreruperea sau încheierea tratamentului cu Eculizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, după oprirea tratamentului cu Eculizumab

Toţi pacienţii care au întrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor şi simptomelor HPN. Nu trebuie întrerupeţi tratamentul cu Eculizumab fără să discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă plănuiţi să opriţi tratamentul cu Eculizumab, înainte trebuie să vorbiţi cu medicul dumneavoastră despre posibilele efecte secundare şi riscuri .
Acestea pot fi:
- Urinare scăzută (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare în starea dumneavoastră de alertă.
- Modificare ale testelor de sânge: o scădere semnificativă a numărului de trombocite, deoarece ele sunt folosite în formarea cheagurilor de sânge, o creştere semnificativă a distrugerii celulelor roşii, sau o creştere a nivelului seric de creatinină (afectare renală acută)
- Dureri de piept sau angină, scurtarea respiraţiei

Sunt şi alte consideraţii pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Eculizumab?

Riscurile infecţioase

Datorită modului în care Eculizumabul acţionează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauţie, dacă aveţi o infecţie sistemică

Reacţii alergice

Eculizumab conţine o proteină care pot cauza reacţii alergice la anumiţi oameni. Dacă prezentaţi semne şi simptome după ce aţi primit Eculizumab, adresaţi-vă unui medic. Cu toate acestea, reacţiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicaţii

Este important să înţelegeţi că anumite medicamente pe care le primiţi nu trebuie schimbate fără a vă consulta medicul. Vă rugăm, fiţi siguri că medicul dumneavoastră ştie toate medicamentele pe care le luaţi.

Disfuncţii Renale (rinichi) şi Hepatice (ficat)

Dacă suferiţi de insuficienţă renală sau hepatica, vă rog să informaţi medicul înainte de tratament.

Sarcina

Spuneţi medicului înaintea începerii tratamentului cu Eculizumab dacă sunteţi însărcinată sau plănuiţi să rămâneţi însărcinată. Eculizumab străbate placenta şi poate fi regăsit în sângele fătului sau nou-născutului

Alăptarea

Datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman, însă nu poate fi exclusă posibilitatea ca Eculizumab să treacă în laptele pe care copilul dumneavoastră îl primeşte.

Persoanele vârstnice

Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauţii speciale la persoanele vârstnice - deşi experienţa administrării de Eculizumab la aceasta grupa de vârstă este încă limitată.

Efecte adverse

Eculizumab este în general bine tolerat. Cele mai comune reacţii adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, ameţeală, greaţă, febră (pirexie) şi scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate şi nu persistă după faza iniţială de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ....., în calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat în secţia ....., în urma parcurgerii acestor informaţii despre produs (DCI: Eculizumabum) precum şi a informaţiilor medicale oferite de medicul curant în Hemoglobinuria paroxistică nocturnă, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Menţionez că mi s-au explicat şi am înţeles riscurile evoluţiei în absenţa acestui tratament, precum şi cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Eculizumab.

Menţionez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boală şi de schema terapeutică şi nu am neclarităţi.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizării împotriva infecţiei meningococice şi sunt de acord cu procurarea şi efectuarea acestuia în cel mai scurt timp.

Nume şi prenume pacient ..... Dată .....
Semnătura pacient .....

Nume şi prenume medic ..... Dată .....
Semnătura medic .....

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 295 cod (M03BX04): DCI TOLPERISONUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul simptomatic al spasticităţii după accident vascular cerebral la adulţi.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

Tolperisonul este un medicament care acţionează asupra sistemului nervos central. Este indicat pentru tratamentul tonusului musculaturii scheletice crescut patologic după un accident vascular cerebral la adulţi.

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAŢII:

- Pacienţii care suferă de insuficienţă renală sau hepatică severe
- Pacienţii care au alergie la tolperison, la medicamente care conţin eperison sau la oricare dintre celelalte componentele menţionate în prospectul medicamentului
- Pacienţii care suferă de Miastenia gravis
- Pacienţii care alăptează.

IV. TRATAMENT

Deşi tolperisonul este un compus cu acţiune centrală, potenţialul său de sedare (scădere a atenţiei) este mic. În cazul administrării concomitente cu alte relaxante musculare cu acţiune centrală, trebuie luată în considerare reducerea dozei de tolperison.

Comprimatele se administrează după mese, cu un pahar de apă. Consumul insuficient de alimente poate reduce efectul tolperisonului.

Dozele recomandate sunt de:

- 1 - 3 comprimate 50 mg tolperison de trei ori pe zi
- 1 comprimat 150 mg tolperison de trei ori pe zi

V. PRECAUŢII. ATENŢIONĂRI

- Tolperisonul poate **creşte efectele unor medicamente**, cum sunt: tioridazina (antipsihotic), tolderodina (utilizată pentru tratamentul incontinenţei urinare), venlaxflaxina (antidepresiv), atomoxetina (utilizată pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenţie - ADHD), desipramina (antidepresiv), dextrometorfanul (pentru suprimarea tusei), metoprololul (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi anginei pectorale (durerii în piept)), nebivololul (un beta- blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale şi insuficienţei cardiace) şi perfenazina (antipsihotic).

• Tolperisonul **măreşte efectul acidului niflumic**; de aceea trebuie luată în calcul reducerea dozei de acid niflumic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în cazul administrării concomitente.

• Reacţii de hipersensibilitate

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul experienţei după punerea pe piaţă a medicamentelor care conţin tolperison au fost reacţii de hipersensibilitate. Reacţiile de hipersensibilitate au variat de la reacţii uşoare la nivelul pielii la reacţii sistemice severe (de exemplu şoc alergic).

Se pare că femeile, pacienţii mai în vârstă sau cei trataţi concomitent cu alte medicamente (în principal cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS) prezintă un risc mai mare de a prezenta reacţii de hipersensibilitate. De asemenea, pacienţii cu antecedente de alergie la medicamente, boli sau afecţiuni alergice (cum sunt: atopia, febra fânului, astmul bronşic, dermatita atopică cu nivele mari ale IgE în ser, urticaria) sau cei care suferă în acelaşi timp de infecţii virale sunt supuşi unui risc mai mare de a prezenta reacţie alergică la acest medicament.

Primele semne ale hipersensibilităţii sunt: înroşire a feţei, erupţie trecătoare pe piele, mâncărime severă la nivelul pielii (cu noduli), respiraţie şuierătoare, respiraţie dificilă, cu sau fără umflare a feţei, buzelor, limbii şi/sau gâtului, dificultate la înghiţire, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială mică, scădere rapidă a tensiunii arteriale.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Insuficienţă renală

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei rinichilor şi a bolii dumneavoastră pe parcursul tratamentului cu tolperisonul deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcţiei ficatului pe parcursul tratamentului cu tolperison deoarece a fost observată o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse la acest grup de pacienţi.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care dezvoltă insuficienţă renală sau hepatice severe, sau reacţii alergice pe perioada tratamentului cu tolperison.

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tolperisonum trebuie iniţiat de către un medic în specialitatea neurologie, medicină fizică şi de reabilitare şi poate fi continuat şi de medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvenţă după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 şi 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalenţă de circa 1% la vârsta de 65 ani şi de 3,5% la 85 ani. Sindromul parkinsonian, definitoriu din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară, o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice) cât şi secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecţios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecinţa unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior şi care, progresând, determină la un moment dat o degenerescenţă şi a celulelor dopaminergice din substanţa neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activităţii motorii de la nivelul ganglionilor bazali.

Boala Parkinson primară este o afecţiune cu evoluţie progresivă, care începe cu mulţi ani înaintea debutului clinic şi care are o evoluţie continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult.

Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

DIAGNOSTICUL AFECŢIUNII

DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidenţierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu şi cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferenţial cu alte afecţiuni care pot avea un tablou clinic asemănător (v. Ghidul de diagnostic şi tratament al SNR).

Alături de examenul clinic, investigaţia de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigaţiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecţiunile însoţite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puţin un examen CT cerebral.

TRATAMENTUL AFECŢIUNII

În stadiile mai avansate de evoluţie, tratamentul este prin definiţie un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapa la alta reevaluare şi individualizare şi este în conformitate cu ghidurile de tratament internaţionale, adoptate şi de Societatea de Neurologie din România în ghidul naţional de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar şi celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieţii zilnice şi independenţa pacientului pentru efectuarea activităţilor curente.

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienţi este apariţia complicaţiilor medicamentoase induse de medicaţia dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, creşte riscul de apariţie a fluctuaţiilor motorii şi non-motorii precum şi a diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienţii cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuaţii motorii şi/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază şi entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual şi cu rasagilină sau selegilină şi se tentează ajustarea dozelor şi ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.

Chiar în situaţia în care pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluţie este posibil ca intervalele de "off" să fie lungi şi/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

Conform protocolului de tratament, în această situaţie se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, **fie, cu cele mai eficiente rezultate clinice, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina)** (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

I. Indicaţie terapeutică:

Tratamentul fluctuaţiilor motorii (fenomenul "on-off") la pacienţii cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

II. Criterii de includere în tratament:

În situaţia în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de "off", deşi pacientul are o schemă terapeutică complexă şi completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina).

Apomorfina este recomandată ca soluţie terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârşit de doză ("wearing-off"), pentru răspunsul de tip "delayed-on/no-on", pentru fenomenele de "off" (motorii şi non-motorii), pentru fenomenele de "on-off". (Ref. Ghidul de diagnostic şi tratament în boala Parkinson al Societăţii de Neurologie din România)

Pacienţii selectaţi pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome "off" şi să-şi injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziţie o persoană care îi îngrijeşte, capabilă să efectueze injecţia atunci când este necesar.

Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agonişti de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienţii trataţi cu apomorfină să înceapă să ia domperidonă cu cel puţin două zile înainte de iniţierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficace şi întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide iniţierea tratamentului cu domperidonă şi apomorfină, trebuie evaluaţi factorii de risc

pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depăşesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de iniţierea tratamentului, precum şi în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de iniţiere a tratamentului, ulterior, în funcţie de necesităţile clinice.

III. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament

• pacienţii care au contraindicaţie la apomorfină:

- pacienţii cu depresie respiratorie, demenţă, boli psihotice sau insuficienţă hepatică
- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

• tratamentul cu apomorfină HCl nu trebuie administrat la pacienţii care prezintă un răspuns "on" la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.

• apomorfina nu trebuie administrat pacienţilor care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfină sau la orice excipienţi ai medicamentului.

• apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

IV. Schema de tratament: doze şi mod de administrare

Mod de administrare

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă **(face obiectul unui contract cost-volum)** se administrează pe cale subcutanată prin injecţie intermitentă, în bolus.

Apomorfina 5 mg/ml soluţie perfuzabilă în seringă preumplută unidoză - se administrează sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Doze

a) pentru administrarea subcutană, intermitentă

Determinarea dozei prag

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:

1 mg de apomorfină HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 - 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau "off" iar pacientul trebuie ţinut sub observaţie timp de 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obţine un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfină HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ţinut sub observaţie timp de alte 30 minute, în vederea apariţiei unui răspuns adecvat.

Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecţii progresive, cu un interval de cel puţin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obţine un răspuns motor satisfăcător.

Stabilirea tratamentului

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecţie subcutanată la nivelul părţii inferioare a abdomenului sau părţii externe a coapsei, la primele semne de apariţie ale unui episod"off". Modificarea dozei poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, în mod obişnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 - 30 mg, administrată sub formă de 1 - 10 injecţii şi uneori nu mai puţin de 12 injecţii zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg, iar injecţiile administrate separat în bolus nu trebuie să depăşească 10 mg.

b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Pacienţii care au demonstrat un răspuns bun în perioada "on" (fără simptomatologie) în decursul etapei iniţiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecţii intermitente sau care necesită injecţii numeroase şi frecvente (mai mult de 10 injecţii zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe şi/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Selectarea tipului de minipompă şi/sau injectomat care trebuie utilizate şi stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesităţile particulare ale pacientului.

Determinarea dozei prag

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniţia cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcţie de răspunsul individual zilnic. Creşterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depăşească 0,5 mg, la intervale de cel puţin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepţia cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopţii, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranţa la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puţin 4 ore pe timpul nopţii. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienţii să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar şi conform indicaţiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agonişti de dopamină.

Stabilirea tratamentului

Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcţie de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la o persoană la alta, dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienţi, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3-30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfină HCl să nu depăşească 100 mg.

V. PRECAUŢII. ATENŢIONĂRI

• Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudenţă la pacienţi cu boli renale, pulmonare sau cardiovasculare precum şi la persoane predispuse la greaţă şi vărsături. Se recomandă prudenţă suplimentară în timpul iniţierii tratamentului la pacienţii vârstnici şi/sau debilitaţi.

• Deoarece administrarea de apomorfină poate provoca hipotensiune arterială, chiar şi în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenţie la pacienţii cu cardiopatie preexistentă sau la pacienţii cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele, în special la pacienţii cu hipotensiune posturală preexistentă.

• Deoarece administrarea de apomorfină, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudenţă atunci când se tratează pacienţi cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluaţi cu atenţie factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanţi includ afecţiuni cardiace preexistente grave, de exemplu insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicaţiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitaţii, sincopă sau cvasisincopă.

• Pacienţii trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la hipokaliemie, de exemplu gastroenterita sau iniţierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluaţi factorii de risc.

• Administrarea de apomorfină este asociată cu reacţii subcutanate locale. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularităţi sau induraţii.

• La pacienţii cărora li s-a administrat apomorfină s-au raportat anemie hemolitică şi trombocitopenie. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca şi în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.

• Se impune prudenţă când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele neuroleptice pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. Interacţiunea între clozapină şi apomorfină este posibilă; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicaţiilor neuropsihice. Chiar şi în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potenţa efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaşte faptul că prelungesc intervalul QT.

• Problemele neuropsihice coexistă la mulţi pacienţi cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfină. Se impune o atenţie specială atunci când se administrează apomorfină la aceşti pacienţi.

• Administrarea de apomorfină a fost asociată cu apariţia somnolenţei şi cu apariţia episoadelor de somn cu debut brusc, în special la pacienţii cu boală Parkinson. Pacienţii trebuie informaţi asupra acestui lucru şi sfătuiţi să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfină. Pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea

vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.

• Tulburări ale controlului impulsurilor - Pacienţii trebuie monitorizaţi regulat pentru dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienţii şi îngrijitorii trebuie să fie conştientizaţi de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependenţa patologică de jocurile de noroc, creşterea libidoului, hipersexualitatea, cumpăratul compulsiv, creştere necontrolată a apetitului şi consumul compulsiv de alimente pot apărea la pacienţii trataţi cu agonişti dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.

• Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienţi trataţi cu apomorfină. Înainte de iniţierea tratamentului, pacienţii şi îngrijitorii trebuie să fie avertizaţi cu privire la riscul potenţial de apariţie a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluţie injectabilă în pen multidoză conţine bisulfit de sodiu, care poate provoca rareori reacţii alergice severe şi bronhospasm. apomorfina Pen 10 mg/ml conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esenţă "fără sodiu".

VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienţii care au prezentat somnolenţă şi/sau un episod de somn cu debut brusc şi care sunt nevoiţi să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micşorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienţii cu tulburări ale controlului impulsurilor.

VII. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu apomorfină trebuie iniţiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul bolii Parkinson.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 297 cod (N07XX06): DCI TETRABENAZINUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

Tetrabenazina este un medicament care acţionează la nivelul sistemului nervos central, probabil printr-o depleţie reversibilă a monoaminelor cerebrale.

I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ

Tratamentul simptomatic al mişcărilor involuntare în boala Huntington.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• Vârsta >18 ani

• Pacient cu diagnostic confirmat de boala Huntington care prezintă mişcări involuntare (de tip coreic, atetozic, etc.) care interferă cu calitatea vieţii acestuia

III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAŢII

• Pacienţii alergici la tetrabenazină
• Pacienţii trataţi cu rezerpină
• Pacienţii trataţi cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO)
• Pacienţii cu afecţiuni hepatice
• Pacienţii diagnosticaţi cu boală Parkinson
• Pacienţii diagnosticaţi cu depresie
• Pacienţii care prezintă ideaţie de auto-vătămare sau suicide
• Pacientele care alăptează
• Pacienţii diagnosticaţi cu feocromocitom
• Pacienţii diagnosticaţi cu o tumoră dependent de prolactină (de ex. cancer mamar, tumori hipofizare)

IV. TRATAMENT

Comprimatele se administrează cu un pahar cu apă. Tratamentul se începe cu jumătate de comprimat de 25 de mg o dată pe zi (12,5 mg tetrabenazină), frecvenţa administrării poate fi crescută la până la trei doze pe zi şi doza poate fi escaladată treptat, cu câte o jumătate de comprimat la 3 - 4 zile, până la doza maximă admisă, de 8 comprimate (200 de mg) zilnic sau până la apariţia efectelor adverse (sedare, parkinsonism, depresie). Dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mişcărilor involuntare este puţin probabil ca această ameliorare să survină ulterior.

V. PRECAUŢII. ATENŢIONĂRI

Nu se recomandă a se prescrie Tettrabenazina în asociere cu următoarele medicamente: levo-dopa, rezerpină, inhibitori de MAO-B, anumite antidepresive, opioizi, beta-blocante, antihipertensive, hipnotice, neuroleptice.

Se recomandă abţinerea de la consumul de alcool pe tot parcursul tratamentului cu tetrabenazină.

Antidepresivele care inhibă CYP2D6 (fluoxetină, paroxetină, terbinafină, moclobemidă, chinidină) pot creşte concentraţiile plasmatice ale metabolitului activ al tetrabenazinei şi dozele au nevoie de ajustare adesea.

Tetrabenazina nu trebuie administrată în timpul sarcinii şi alăptării.

Este posibil ca tetrabenazina să inducă somnolenţă la anumiţi pacienţi şi în acest fel să interfere cu capacitatea de a conduce vehicule şi utilaje, există însă o variabilitate de răspuns individual importantă.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale (scăderea tensiunii arteriale este un efect advers care apare la până 10% dintre pacienţi). Pacienţii trebuie urmăriţi pentru detectarea apariţiei efectelor adverse celor mai frecvente, şi anume somnolenţa (mai ales la doze mari), depresia, parkinsonismul.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în condiţia:

• alergiei la tetrabenazină
• apariţiei unor reacţii adverse semnificative, care interferă cu calitatea vieţii pacienţilor (somnolenţă, depresie, parkinsonism, etc.).
• dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mişcărilor involuntare

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul cu tetrabenazină trebuie iniţiat/recomandat/continuat de către un medic din specialitatea neurologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

I. INDICAŢII TERAPEUTICE

Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an şi peste cu genotip homozigot pentru mutaţia F508del la nivelul genei CFTR.

II. CRITERII DE INCLUDERE

• Pacienţii diagnosticaţi cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutaţia F508 prin test genetic
• Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
• Vârsta de 1 an şi peste
• Consimţământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii sau părinţii, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere şi de oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• Vârsta sub 1 an
• Pacienţii cu fibroză chistică şi genotip heterozigot F508
• Refuzul semnării consimţământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

• Pacienţii cu intoleranţă la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

1. Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 faţă de valoarea iniţială)

2. Pacient necompliant la evaluările periodice

3. Renunţarea la tratament din partea pacientului

4. întreruperea din cauza reacţiilor adverse (altele decât cele respiratorii)

5. Creşteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creşte de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului şi se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

V. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/ivacaftor se poate iniţia doar de către medicii cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentului fibrozei chistice şi doar la pacienţii cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa acestui genotip.

Vârstă	Greutatea	Concentraţie	Doza (administrare la interval de 12 ore)	
			Dimineaţa	**Seara**
Între 1 şi < 2 ani	Între 7 kg şi < 9 kg	Lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 plic	1 plic
	Între 9 kg şi < 14 kg	Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥ 14 kg	Lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
2 - 5 ani	< 14 kg	Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥ 14 kg	Lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
Între 6 şi 11 ani		Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate
12 ani şi peste		Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate

Administrare:

Medicaţia trebuie administrată sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau o gustare la care se asociază enzime pancreatice.

Plicurile trebuie amestecate într-o lingură (aproximativ 5 ml) de alimente semisolide sau lichide (de exemplu iaurt, piure de fructe, lapte, suc, lapte matern,formulă de hrană) şi consumate în interval de 1 oră de la amestecare. Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei.

Comprimate: Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roşii, ceai de sunătoare.

Contraindicaţii - hipersensibilitate la substanţele active sau excipienţi

Atenţionări şi precauţii speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză şi ar putea sa primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Lumacaftor/Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A şi la pacienţii cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creşteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă şi trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creşterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienţii cu afectare hepatică

Afectare hepatică	Ajustare doză	**Doza zilnică totală**
Afectare uşoară (Child-Pugh Class A)	**Nu necesită ajustarea dozei!**	**Pentru pacienţii între 1 şi < 2 ani** **Între 7 kg şi < 9 kg** lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg **Între 9 kg şi< 14 kg** lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg **≥ 14 kg** lumacaftor 300 mg/ivacaftor 376 mg **Pentru pacienţii între 2 - 5 ani şi < 14 kg** Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg **Pentru pacienţii între 2 - 5 ani ≥ 14 kg** lumacaftor 300 mg/ivacaftor 376 mg **Pentru pacienţii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani** 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor **Pentru pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste** 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor
Afectare moderată (Child-Pugh Class B)	**Pentru pacienţii între 1 şi < 2 ani** **Între 7 kg şi < 9 kg** lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg **Între 9 kg şi< 14 kg** lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg **≥ 14 kg** lumacaftor 300 mg/ivacaftor 376 mg **Pentru pacienţii între 2 - 5 ani şi ≥ 14 kg** 1 plic de Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg dimineaţa şi un plic seara în zile alternative (1 plic la 2 zile) **Pentru pacienţii între 2 - 5 ani > 14 kg** 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineaţa şi un plic seara în zile alternative (o dată la 2 zile) **Pentru pacienţii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani** 2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineaţa + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) **Pentru pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste** 2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineaţa + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)	**Pentru pacienţii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani** 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor **Pentru pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste** 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
Afectară hepatică severă (Child-Pugh	**Pentru pacienţii între 2 - 5 ani şi < 14 k** 1 plic de Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg dimineaţa sau mai puţin frecvent Seara nici o doză **Pentru pacienţii între 2 - 5 ani ≥ 14 kg**	

clasa C)	1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineaţa Seara nici o doză **Pentru pacienţii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani** 1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineaţa + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă **Pentru pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste** 1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineaţa + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă	**Pentru pacienţii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani** 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă **Pentru pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste** 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă

Administrarea nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăşi riscurile.

Reacţii adverse respiratorii

Reacţiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul şi respiraţia anormală) au fost mai frecvente în timpul iniţierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienţii cu afectare respiratorie severă. Experienţa clinică la pacienţii cu FEV1 < 40 % este limitată şi se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienţi în timpul iniţierii terapiei. Nu există experienţă privind iniţierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienţii care manifestă o exacerbare pulmonară şi, ca atare, iniţierea tratamentului la pacienţii care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creşterea tensiunii arteriale la unii pacienţi trataţi cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toţi pacienţii, pe durata tratamentului.

Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Depresie

Depresia (care include ideaţie suicidară şi tentativă de suicid) a fost raportată la pacienţii trataţi cu lumacaftor/ivacaftor, apărând de obicei în decurs de trei luni de la iniţierea tratamentului şi la pacienţi cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienţii (şi persoanele care au grijă de pacienţi) trebuie avertizaţi cu privire la necesitatea de a monitoriza apariţia dispoziţiei depresive, gândurilor suicidare sau schimbărilor neobişnuite de comportament şi de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariţiei acestor simptome.

Tabel 2. Interacţiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra LUM/IVA şi respectiv a medicamentului	Recomandare
montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast	Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast.
fexofenadină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ fexofenadină	Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obţine efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.
eritromicină	↔ LUM ↑ IVA ↓ eritromicină	Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei
claritromicină, telitromicină	↔ LUM ↑ IVA telitromicină ↓ claritromicină ↓	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este iniţiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienţii la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este iniţiat la pacienţii la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice. Alternativă = azitromicină. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice
carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	↔ LUM ↓ IVA ↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată.
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ itraconazol, ketoconazol ↓ posaconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este iniţiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienţii la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este iniţiat la pacienţii la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice. Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea eventualelor infecţii fungice invazive. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA ↓ fluconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol. Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obţine efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol
ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen	Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obţine efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficienţa ibuprofen
rifabutină, rifampicină, rifapentină	↔ LUM ↓ IVA ↓ rifabutină ↔ rifampicină, rifapentină	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA. Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obţine efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei.
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam	Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora
Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă şi alţi progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindronă şi alţi progestogeni	Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepţie eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea.
ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienţii cu transplant de organe nu a fost studiată
Inhibitori ai pompei de	↔ LUM, IVA	Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei

protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	de protoni pentru a obţine efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum)	↔ LUM ↓ IVA	Utilizarea concomitentă nu este recomandată.
digoxină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ digoxină	Concentraţia serică a digoxinei trebuie monitorizată şi doza trebuie stabilită treptat pentru a obţine efectul clinic dorit.
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ dabigatran	Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran
Warfarină şi derivaţi	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ warfarină	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei
Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralină	Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obţine efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
bupropionă	↔ LUM, IVA ↓ bupropionă	Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obţine efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.
Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolon, prednison	Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obţine efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.
Blocante ale receptorilor H2: ranitidină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ ranitidină	Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obţine efectul clinic dorit.
Hipoglicemiante orale: repaglinidă	↔ LUM, IVA ↓ repaglinidă	Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obţine efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia.

Notă: ↑ = creştere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.

Cât priveşte sarcina şi alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce ameţeală, deci este necesară prudenţă în timpul condusului la aceşti pacienţi.

Pacienţii care primesc inhibitori puternici CYP3A necesită ajustarea dozelor

Dacă la iniţierea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor pacienţii primesc deja inhibitori puternici CYP3A se recomandă admnistrarea astfel:

• Vârsta între 1 şi < 2 ani 1 plic din doza recomandată funcţie de greutate în zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandată normal

• Vârsta 2 - 5 ani 1 plic din doza recomandată funcţie de greutate în zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandată normal

• Peste 6 ani: 1 comprimat zilnic din doza recomandată în funcţie de vârstă 1 săptămână apoi se vor administra dozele recomandate în mod normal

Dacă pacienţii au întrerupt mai mult de 1 săptămână tratamentul cu Lumacaftor/Ivacaftor şi primesc în continuare tratament cu inhibitori puternici CYP3A reintroducerea tratamentului cu modulator CFTR se efectuează după aceleaşi recomandări de mai sus.

I. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFTOR/IVACAFTOR

La **includerea în tratamentul** cu LUMACAFTOR/IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

• Rezultatul analizei genetice care confirmă prezenţa genotipului homozigot DF508

• Evaluarea clinică conform Fişei de evaluare clinică iniţială **(anexa 1)**

• Consimţământul informat al pacientului (reprezentant legal) **(anexa 3)**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:

• Evaluarea la iniţierea tratamentului **(anexa 1)**

• Evaluarea la fiecare 3 luni de la iniţierea tratamentului în primul an şi apoi anual **(anexa 2)**

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la iniţierea acestuia se va face anual conform fişei de monitorizare - (anexa 2).

Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală şi de complicaţiile bolii de fond.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului şi vor emite prima prescripţie medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menţionăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, reţeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durata diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care iniţiază tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condiţiile necesare monitorizării adecvate pentru aceşti pacienţi.

După iniţierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă de medicul care iniţiază tratamentul.

Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament şi 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIŢIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naştere, carte de identitate)
2. **Consimţământul informat** al părintelui (tutorelui legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3)
3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
5. **Evaluarea iniţială** - clinică şi paraclinică (**anexa 1**)
6. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

Anexa 1

Unitatea Sanitară .....

Fişa de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor

Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic	
Testul sudorii (valoare/tip de aparat) - opţional	

Antecedente personale fiziologice	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicaţii)	
Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la iniţierea tratamentului
Test genetic	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică	
Spirometrie (la vârsta ≥ 6 ani)	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Tensiune arterială	
Examen oftalmologic	
Test de sarcină (dacă e cazul)	

SE RECOMANDĂ:
Lumacaftor/Ivacaftor - doza: ..... Perioada .....

Medic: Semnătura, parafă. Data completării Fişei de iniţiere:

Anexa 2

Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumicaftor/Ivacaftor
Unitatea sanitară .....

Tip evaluare
[ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ]12 luni;

Anul iniţierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor: .....

Nume	
Prenume	
Data naşterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Adresă	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mamă/tată/tutore legal	
Diagnostic complet	
Date clinice: Greutate, Talie, Examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Ecografie hepatică#	
Tensiune arteriala	
Spirometrie (la vârsta ≥ 6 ani)	
Data efectuării	
FVC	
FEV1 (la vârsta de peste 6 ani)	
Examen oftalmologic*)	
*) la 12 luni	
# la 6 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni	

SE RECOMANDĂ:
Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor
- forma farmaceutică.....
- doza: ..... perioada .....
Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor
Motivele care au dus la întreruperea tratamentului:

Medic curant:
Semnătură, parafă:
Data completării Fişei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFTOR/IVACAFTOR (ORKAMBI)

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu CNP ..... diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplineşte criteriile de includere) am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conţine următoarele subtanţe active: lumacaftor şi ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) granule este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an şi peste, cu genotip homozigot pentru mutaţia F508del la nivelul genei CFTR. Pentru copiii cu vârsta de 6 ani şi peste se administrează Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate. Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse.

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţii de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, ameţeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creşterea producţiei de spută, dureri abdominale, diaree, greaţă, suprainfecţii bacteriene.

Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulenţă, vărsături, creşteri ale valorilor transaminazelor, erupţie cutanată tranzitorie, formaţiuni la nivelul sânilor, menstruaţie neregulată, dismenoree, metroragie.

Reacţii adverse mai rar întâlnite: hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamaţie la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 1 an, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acţiune al altor medicamente!

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneţi medicului dacă primiţi dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicaţie	Da
Rifampicină	tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol	tratamentul infecţiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	tratamentul infecţiilor bacteriene	
Digoxină	tratamentul sau prevenţia insuficienţei cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale	
Corticoizi doze mari	tratamentul afecţiunilor inflamatorii asociate	
Warfarină şi derivaţi	profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influenţează eficienţa Orkambi şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică conform recomandărilor de monitorizare la 3, 6, 9 şi 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcţie de evoluţia pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligaţia de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost iniţiat tratamentul şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient) sau la solicitarea medicului curant.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, obligaţii care mi-au fost comunicate de către medicul curant, acesta are dreptul de a mă exclcude (sau a exclude copilul meu) din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depăşesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

Sunt de acord să respect condiţiile de includere în programul de tratament cu Orkambi.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de către medic şi de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După iniţierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient:
Semnătura:
Părinte/Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant:
Semnătură:
Data:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 299 cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)

Acidul obeticolic (Ocaliva) este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (cunoscută şi sub denumirea de ciroză biliară primitiva (CBP) în combinaţie cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulţi cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulţi care nu pot tolera UDCA.

II. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu colangită biliară primitivă (ciroză biliară primitiva) cu răspuns inadecvat la UDCA sau care nu tolerează UDCA (conform definiţiilor de mai jos).

Diagnosticul CBP stabilit pe existenta a cel puţin 2 din 3 criterii:

1. Creşterea cronica şi persistenta (>6luni) a fosfatazei alcaline (ALP) la pacienţi cu examinare ecografică normală a căilor biliare
2. AMA pozitiv la imunofluorescenţă cu un titru >1/40 sau AMA-M2 pozitiv sau ANA specifici CBP (gp-210, sp-100) pozitivi
3. Histologie hepatica ce decelează colangita obstructivă nonsupurativă şi distrugerea căilor biliare interlobulare

Definiţia răspunsului inadecvat la UDCA:

- Pacientul a primit UDCA în doză 13 - 15 mg/kg/zi timp de 12 luni în doză constantă şi stabilă şi prezintă una din următoarele caracteristici:
  - ALP > 1,5 * valoarea normala
  - Bilirubina totala > valoarea normala

Definiţia intoleranţei la UDCA: existenţa reacţiilor adverse ce nu permit continuarea UDCA - de exemplu diaree incoercibilă sau neexplicată; prurit sever

III. Criterii de excludere/contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii medicamentului.
2. Obstrucţie biliară documentata imagistic
3. Ciroza decompensată (Scor Child-Pugh B sau C) sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de iniţierea tratamentului.

IV. Evaluarea preterapeutică

Înainte de iniţierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie evaluat şi cunoscut stadiul bolii hepatice.

În acest sens pacienţii trebuie sa efectueze:

1. Teste de evaluare a fibrozei hepatice (una din metodele):
- Puncţie biopsie hepatică
- Elastografie hepatică (evaluată prin orice tip de elastografie: tranzitorie, pSWE, 2D-SWE)
2. Ecografie abdominală (pentru diagnosticul diferenţial colestaza intra vs extrahepatică)
3. Testarea serologica
- AMA sau ANA specific CBP (margini perinucleare, puncta nucleare, centromere) (prin imunofluorescenţă >1/40)
- AMA-M2 pozitiv prin testare ELISA
- Ac anti gp210 sau anti-sp100 sau anti-centromer pozitivi prin teste ELISA
4. Determinarea serică a IgM, fosfatazei alcaline, GGT, AST, ALT, bilirubină totală şi directă, albumină, INR, creatinină, hemogramă, calculul scorului Child-Pugh în cazul diagnosticului de ciroză hepatică
5. Colangio-IRM pentru a exclude colangita sclerozantă primitivă sau alte cauze de colestază

Medicul prescriptor trebuie să evalueze şi eventuala co-existenţă a unor afecţiuni hepatice asociate care ar putea influenţa răspunsul terapeutic - overlap cu hepatită autoimună sau colangită sclerozantă primitivă, infecţii

virale B/C, boala Wilson, hemocromatoza, boala alcoolică hepatică, deficit de alpha 1 antitripsina.
Tratamentul cu acid obeticolic nu trebuie iniţiat dacă pacientul are ciroză decompensată sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de începerea tratamentului.

V. Doze şi mod de administrare
Doze
Doza iniţială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienţii care nu au obţinut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) şi/sau bilirubinei totale şi care tolerează acidul obeticolic se efectuează creşterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.
Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienţii cărora li se administrează acid obeticolic.
Gestionarea şi ajustarea dozei în caz de prurit sever
Strategiile de management includ adăugarea de răşini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice.
Pentru pacienţi care prezintă intoleranţă severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:
Doza de acid obeticolic poate fi redusă la:
- 5 mg o dată la două zile, pentru pacienţi care nu tolerează 5 mg o dată pe zi
- 5 mg o dată pe zi, pentru pacienţi care nu tolerează 10 mg o dată pe zi
• Doza de acid obeticolic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.
• Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obţine răspunsul optim.
Co-administrarea de răşini care leagă acizii biliari
Pentru pacienţii care iau răşini care leagă acizii biliari (de exemplu colestiramina), se va administra acid obeticolic cu cel puţin 4 până la 6 ore înainte de sau de la 4 până la 6 ore după luarea unei răşini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
Reacţii adverse hepatotoxice
S-au observat creşteri de alanin aminotransferază (ALT) şi aspartat aminotransferază (AST) la pacienţii care iau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice şi simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar şi în prima lună de tratament. Reacţiile adverse hepatotoxice au fost observate în principal la doze mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg o dată pe zi. După punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică gravă şi deces în cazul unei frecvenţe mai mari de administrare a acidului obeticolic decât cea recomandată în cazul pacienţilor cu scădere moderată sau severă a funcţiei hepatice.
După iniţierea tratamentului, toţi pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator şi clinice **şi se opreşte definitiv tratamentul cu acid obeticolic la pacienţii care prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.**
Pruritul
Cel mai frecvent şi relevant clinic efect advers asociat cu administrarea OCA este pruritul, a cărui frecvenţă şi severitate depinde de doza de OCA.
Strategiile de management includ adăugarea de răşini care leagă acizii biliary (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenţei dozelor şi/sau întreruperea temporară a dozelor cu reluarea dozei de 5 mg şi ulterior creşterea la 10 mg sugerând că apare acomodarea pruritului cu titrarea progresivă a dozei.

VI. Perioada de administrare şi monitorizarea tratamentului
Tratament cronic.
Tratamentul necesită monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor - la 3 luni pacienţii cu ciroză hepatică clasa Child Pugh A, la 6 luni pacienţii cu F0-F3 şi apoi anual.
Pacienţii cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidenţiază agravarea funcţiei hepatice şi/sau progresia la ciroză sau cei cu ciroza hepatica clasa Child Pugh B/C trebuie monitorizaţi mai atent la o lună de la iniţierea terapiei cu OCA timp de 3 luni, apoi la fiecare 3 luni.

VII. Întreruperea tratamentului
Se opreşte tratamentul la pacienţii cu CBP şi cu ciroza decompensată cărora li se administrează în prezent acid obeticolic.
Se opreşte definitiv tratamentul la pacienţii care, după iniţierea tratamentului, prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.

VII. Prescriptori
1. Iniţierea se face de către medicii din specialităţile gastroenterologie.
2. Continuarea tratamentului se face de către medicii din specialităţile gastroenterologie şi medicină internă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 300, cod (A10AE56): DCI COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţie terapeutică:
Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulţi, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, ca adjuvant dietei şi exerciţiului fizic, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.
II. Criterii de includere în tratamentul specific
În asociere cu metformină (când este tolerată şi/sau nu este contraindicată), cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pioglitazone sau sulfonilureice, insulină rapidă, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulţi, necontrolaţi sub terapia anterioară pentru a îmbunătăţi controlul glicemic, pacienţi cărora:
• li s-a administrat anterior medicaţie antidiabetică orală;
• li s-a administrat anterior insulină şi/sau agonist de receptor de GLP1, sub formă de injecţii separate sau în combinaţie fixă, cu sau fără antidiabetice orale.
III. Tratament
Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecţie subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conţine insulină degludec 1 unitate şi liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 şi 50 de trepte de doză, în paşi de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg).
Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutid este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec.Se administrează subcutanat, respectând acelaşi moment al zilei.
a) Doza iniţială
La pacienţii aflaţi pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se iniţiază şi se titrează ţinând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru iniţierea tratamentului este de 10 unităţi (10 trepte de doză) urmată de ajustări individuale ale dozei.
• Se va titra doza de insulină degludec pentru atingerea obiectivelor glicemice.
• Se va avea în vedere riscul de hipoglicemie la cei trataţi cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 şi analog de GLP1 atunci când se iniţiază tratamentul cu Combinaţia Insulina Degludec + Liraglutidum.
Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unităţi şi liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.
b) La pacienţii aflaţi pe terapie cu insulină
Tratamentul cu insulină bazală, cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului

(glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu inhibitor al DPP4, trebuie întrerupt înainte de iniţierea administrării de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

• Tratamentul cu o altă insulină bazală trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza iniţială de Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg).

• Doza iniţială de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior şi pe recomandarea de a nu depăşi doza iniţială recomandată pentru liraglutid de 0,6 mg.

c) La pacienţii aflaţi pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice

• Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree

• Tratamentul cu agonişti de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agonişti de receptor GLP-1, doza iniţială de Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unităţi şi liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acţiune (de exemplu o doză pe săptămână), acţiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie iniţiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar fi trebuit să fie administrată.

IV. Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată la pacienţii vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcţiei renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experienţa terapeutică cu Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienţii cu vârsta > 75 ani este limitată.

Insuficienţă renală

Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experienţă terapeutică privind utilizarea liraglutid. La pacienţii cu insuficienţă renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă, care utilizează Combinaţii Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacităţii diminuate de gluconeogeneză şi scăderii metabolizării insulinei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei şi ajustarea dozei de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (scor Child Pugh > 9).

Copii şi adolescenţi

La copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Sarcina

Atunci când pacienta intenţionează să rămână gravidă, precum şi în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacţia adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de insulină al pacientului.

Pancreatită acută

Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariţie a pancreatitei acute. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

Afecţiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacţii adverse gastro-intestinale. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienţii cu afecţiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă şi, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienţi.

Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutid, poate reduce viteza de absorbţie a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauţie la pacienţii trataţi cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbţie gastro-intestinală rapidă.

Deshidratare

Pacienţii trataţi cu Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiţi cu privire la riscul potenţial de deshidratare, ca urmare a reacţiilor adverse gastro-intestinale şi trebuie luate măsuri de precauţie pentru a se evita depleţia de lichide.

Reacţii la nivelul locului de injectare

Anumiţi pacienţi (1,7%) care urmează terapie care conţine insulină, inclusiv Combinaţia Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local şi prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei.

Pacienţii cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţiei Insulinum Degludec + Liraglutidum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAŢII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţie terapeutică:

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulţi, adolescenţi şi copii de la vârsta de 2 ani.

II. Criterii de includere/excludere în tratamentul specific

1. Criterii de includere în tratament

• Pacienţi cu orice formă de diabet zaharat, cu vârsta peste 2 ani, la care este necesară iniţierea tratamentului cu insulina sau schimbarea schemei anterioare de insulină în vederea obţinerii controlului glicemic.

2. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. Tratament

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este un produs pe bază de insulină solubilă, format din insulină degludec bazală şi insulină aspart, prandială, cu acţiune rapidă. 1 ml de soluţie conţine insulină degludec/insulină aspart* 100 unităţi în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec şi 1,05 mg insulină aspart).

Potenţa Combinaţiei **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este exprimată în unităţi. O (1) unitate din această insulină corespunde la 1 unitate internaţională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin, 1 unitate de insulină detemir sau 1 unitate de insulină aspart bifazică.

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie administrată în doze conform nevoilor individuale ale pacienţilor. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiţii de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul în care pacienţii depun efort fizic crescut, îşi schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

Pacienţii cu diabet zaharat de tip 2

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinaţie cu medicamente antidiabetice orale, precum şi în combinaţie cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată pe zi, trebuie luată în considerare schimbarea la de două ori pe zi, atunci când sunt necesare doze mai mari, spre exemplu, pentru a evita hipoglicemia.

Doza se împarte conform nevoilor individuale ale pacienţilor şi se administrează împreună cu mesele principale.

Pacienţii cu diabet zaharat de tip 1

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.

Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** permite flexibilitate în ceea ce priveşte ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).

a) Doza iniţială

Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2

Doza totală zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 10 unităţi la mese, urmate de ajustări individuale ale dozei.

Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1

Doza zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60 - 70% din necesarul total zilnic de insulină.

Acest medicament trebuie utilizat o dată pe zi, la masă în combinaţie cu insulină cu acţiune scurtă/rapidă la mesele rămase, urmate de ajustări individuale ale dozei.

b) La pacienţii aflaţi pe terapie cu insulină

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul trecerii şi în săptămânile următoare.

Trebuie ajustate dozele şi momentul administrării insulinelor asociate cu acţiune rapidă sau cu durată scurtă de acţiune sau alte tratamente antidiabetice concomitente.

Pacienţi cu diabet zaharat de tip 2

• Pacienţii trataţi cu insulină bazală sau premixată administrată o dată pe zi, pot trece, la administrarea de Combinaţie **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităţilor, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.

• Pacienţii trataţi cu insulină bazală sau premixată, administrată de mai multe ori pe zi, pot trece, la tratamentul cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, cu administrare o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităţilor, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.

• Pacienţii care trec de la tratamentul cu insulină bazală/bolus la tratamentul cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie să-şi ajusteze doza în funcţie de necesităţile individuale. În general, pacienţii încep tratamentul cu acelaşi număr de unităţi folosit pentru insulina bazală.

Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1

Doza recomandată pentru iniţierea tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60 - 70% din necesarul total zilnic de insulină, în combinaţie cu insuline cu acţiune scurtă/rapidă administrate la celelalte mese, urmată de ajustări individuale ale dozei.

V. Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale.

Insuficienţă renală şi hepatică

Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi utilizată la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată şi doza ajustată în funcţie de necesităţile individuale

Copii şi adolescenţi

Nu există experienţă clinică privind utilizarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la copii cu vârsta sub 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenţi şi copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcţie de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.

Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie utilizată cu precauţie la copii în vârsta între 2-5 ani pentru că datele provenite din studiul clinic indică faptul că ar putea exista un risc mai mare de hipoglicemie severă la copiii din această grupă de vârstă.

Sarcina

Nu există experienţă clinică adecvată în ceea ce priveşte utilizarea Combinaţiei Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la femeile gravide.

Alăptarea

Nu există experienţă clinică în ceea ce priveşte utilizarea Combinaţiei (Insulinum Degludec + Insulinum Aspart în perioada de alăptare.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacţia adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Insulinum Aspart este mai mare decât este necesar. Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi asociată cu o incidenţă mai mare a hipoglicemiei severe comparativ cu schema bazal-bolus la copii şi adolescenţi, în special la copiii cu vârste între 2 şi 5 ani. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă şi pot necesita ajustarea dozei. Aceşti factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobişnuită, crescută sau prelungită - afecţiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecţiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism şi în insuficienţa glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinaţie Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, şi se ajustează treptat, în funcţie de necesarul de

insulină al pacientului.

Hiperglicemie

Folosirea unor doze inadecvate şi/sau întreruperea tratamentului cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la pacienţii care necesită administrarea de insulină pot cauza hiperglicemie şi, potenţial, cetoacidoză diabetică. Afecţiunile concomitente, în special infecţiile, pot conduce la hiperglicemie şi, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.

Reacţii la nivelul locului de injectare.

La pacienţii trataţi cu Combinaţia Insulinum Degludec + Insulinum Aspart au apărut reacţii la nivelul locului de administrare (incluzând hematom la locul de injectare, durere, hemoragie, eritem, noduli, umflătură, decolorare, prurit, căldură locală şi tumefiere la nivelul locului de administrare).

De obicei, aceste reacţii sunt uşoare şi tranzitorii şi dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.

VI. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţia **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competenţă în diabet conform prevederilor legale în vigoare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAŢII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţia terapeutică

Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum (5 mg/1000 mg şi 12,5 mg/1000 mg) este indicată în tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă şi exerciţiu fizic la pacienţi controlaţi insuficient cu terapiile anterioare, inclusiv cu insulină.

II. Criterii de includere/excludere

1. Criterii de includere în tratament

• pacienţi controlaţi insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;

• în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienţi controlaţi insuficient cu metformină şi aceste medicamente;

• pacienţi cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin şi metformină sub formă de comprimate separate.

2. Criterii de excludere

• pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);

• insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m^2);

• afecţiuni acute cu risc posibil de alterare a funcţiei renale, cum sunt: deshidratare, infecţie severă, şoc;

• afecţiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecţiune acută sau agravarea unei afecţiuni cronice), cum sunt: insuficienţă cardiacă decompensată, insuficienţă respiratorie, şoc;

• insuficienţă hepatică, intoxicaţie etanolică acută, alcoolism.

III. Tratament

Mod de administrare

Combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente. Toţi pacienţii trebuie să îşi continue regimul dietetic sau dieta hipocalorică cu o distribuţie adecvată a aportului de carbohidraţi pe parcursul zilei.

Doze

a) Adulţi cu funcţie renală normală (RFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m^2)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcţie de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate şi tolerabilitate în condiţiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăşi doza zilnică maximă recomandată de metformină.

b) La pacienţi controlaţi insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)

La pacienţii controlaţi insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza iniţială recomandată de combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) şi o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienţii care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg. Când combinaţia Empagliflozinum + Metforminum este utilizat în asociere cu o sulfoniluree şi/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree şi/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

c) Pentru pacienţii care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin şi metformină

Pacienţilor care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) şi metformină la terapia combinată Empagliflozinum + Metforminum trebuie să li se administreze aceeaşi doză zilnică de empagliflozin şi metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Eficacitatea în ceea ce priveşte controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcţia renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienţii care prezintă RFGe sub 60 ml/minut şi 1,73 m^2. Întrucât eficacitatea în ceea ce priveşte reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienţii cu insuficienţă renală moderată şi probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice.

Dozele pentru pacienţii cu insuficienţă renală

RFGe [ml/min/1,73 m^2] sau ClCr [ml/minut]	Metformină	Empagliflozin
≥ 60	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcţiei renale.	Se iniţiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienţii care tolerează doza de 10 mg şi care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg.
45 până la < 60	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se iniţiază tratamentul cu doza de 10 mg.ª Se continuă cu doza de 10 mg la pacienţii care iau deja empagliflozin.
30 până la < 45	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza iniţială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se iniţiază tratamentul cu doza de 10 mg.ª Se continuă cu doza de 10 mg la pacienţii care iau deja empagliflozin.a
< 30	Metformina este contraindicată.	Empagliflozin nu este recomandat.

[a] pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 şi boală cardiovasculară diagnosticată

RFGe trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi cel puţin anual după aceea. La pacienţii cu risc crescut de evoluţie ulterioară a insuficienţei renale şi la vârstnici, funcţia renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni sau înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice alt medicament care poate avea impact negativ asupra funcţiei renale.

Dacă nu este disponibilă o concentraţie adecvată de Empagliflozinum + Metforminum, în locul combinaţiei în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

IV. Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);

• Insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m^2);

• Afecţiuni acute cu risc posibil de alterare a funcţiei renale, cum sunt: deshidratare, infecţie severă, şoc;

• Afecţiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecţiune acută sau agravarea unei afecţiuni cronice), cum sunt: insuficienţă cardiacă decompensată, insuficienţă respiratorie, şoc;

• Insuficienţă hepatică, intoxicaţie etanolică acută, alcoolism.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Acidoză lactică

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar şi se recomandă contactarea medicului.

Cetoacidoză diabetică(CAD)

Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome specifice CAD, indiferent de concentraţia glucozei în sânge. La pacienţii la care se suspectează sau este diagnosticată prezenţa CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii care au fost spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea cetonelor.

Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat şi starea pacientului a fost stabilizată.

Administrarea de substanţe de contrast iodate

Administrarea metforminei/combinaţiei cu metformina trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică cu substanţe de contrast iodate sau la momentul acesteia şi nu trebuie reluată decât la cel puţin 48 ore după procedură, cu condiţia ca funcţia renală să fi fost reevaluată şi să se fi constatat că este stabilă.

Funcţia cardiacă

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă, combinaţia Empagliflozinum + Metforminum poate fi utilizat cu condiţia monitorizării regulate a funcţiei cardiace şi funcţiei renale. În cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută şi instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină.

Risc de depleţie volemică

Se impune prudenţă la pacienţii la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienţii cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienţii cu tratament antihipertensiv (mai ales cu diuretice de ansă) şi antecedente de hipotensiune arterială şi pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste.

În cazul în care pacienţii cărora li se administrează , combinaţia Empagliflozinum + Metforminum şi prezintă afecţiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei şi a electroliţilor. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu combinaţia Empagliflozinum + Metforminum .

Infecţii ale căilor urinare

Excreţia urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum şi se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice şi debridare chirurgicală).

Vârstnici

Din cauza mecanismului de acţiune, scăderea funcţiei renale va determina o scădere a eficacităţii empagliflozinului asupra glicemiei; la pacienţii vârstnici combinaţia Empagliflozinum + Metforminum trebuie utilizată cu precauţie.

Sarcina

Atunci când pacienta intenţionează să rămână gravidă, precum şi în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea combinaţiei Empagliflozinum + Metforminum la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici;

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Empagliflozinum + Metforminum va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAŢII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţia terapeutică

Combinaţia Ertugliflozin + Sitagliptin (**5 mg/100 mg şi 15 mg/100 mg)** este indicată la adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, atunci când utilizarea metforminului şi a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat.

Combinaţia Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg şi 15 mg/100 mg)** este indicată la adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă şi exerciţiu fizic, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic:

• atunci când utilizarea metforminului şi/sau a unei sulfoniluree (SU) şi a uneia dintre substanţele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.

• la pacienţii care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin şi sitagliptin, sub formă de comprimate separate

II. Criterii de includere/excludere

1. Criterii de includere în tratament

• La adulţi cu vârsta de 18 ani şi peste, diagnosticaţi cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă şi

exerciţiu fizic, pentru îmbunătăţirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului şi a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat

2. Criterii de excludere

• Pacienţi cu diabet zaharat de tip 1
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
• Boala cronica de rinichi (RFGe < 45 ml/min/1,73 m^2), dializă
• Afecţiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecţie severă, şoc
• Pancreatită acută
• Insuficienţă hepatică severă
• Sarcină, alăptare
• Copii, adolescenţi

III. Tratament

Doza recomandată pentru iniţierea tratamentului combinaţiei ertugliflozin cu sitagliptin este de 5 mg / 100 mg o dată pe zi. La pacienţii care tolerează doza de iniţiere, aceasta poate fi crescută pentru combinaţia ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg, o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.La iniţierea combinaţiei ertugliflozin cu sitagliptin se va întrerupe administrarea separata a ertugliflozinei şi/sau a sitagliptinei.

La pacienţii cu depleţie volemică se recomandă corectarea acestei afecţiuni înainte de iniţierea tratamentului cu combinaţia ertugliflozin+sitagliptin.

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul îşi aminteşte. Pacienţii nu trebuie să utilizeze două doze din combinaţia ertugliflozin+sitagliptin în aceeaşi zi.

Mod de administrare

Combinaţia Ertugliflozin+Sitagliptin trebuie administrată oral o dată pe zi dimineaţa, cu sau fără alimente, indiferent de concentraţia recomandata.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii produsului.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienţii trebuie informaţi despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Combinaţiei **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** şi alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** nu trebuie reluat. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu antecedente de pancreatită.

Hipotensiune arterială/Depleţie volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleţie volemică intravasculară. Este posibil ca după iniţierea tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienţii cu disfuncţie renală (valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m^2 sau ClCr sub 60 ml/min), la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani), la pacienţii care utilizează diuretice sau la pacienţii aflaţi sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de iniţierea tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie evaluat statusul volemic şi corectat, dacă este cazul. După iniţierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor şi simptomelor. În cazul unor afecţiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic.

Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice şi studiile efectuate după punerea pe piaţă, la pacienţii trataţi cu inhibitori ai cotransportorului 2 pentru sodiu-glucoză, incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potenţial letale şi letale. Nu se cunoaşte dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin. Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greaţa, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobişnuită sau somnolenţa. Pacienţii trebuie evaluaţi imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei. La pacienţii cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** trebuie întrerupt imediat.

Înainte de iniţierea tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie avuţi în vedere factorii predispozanţi pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului. Pacienţii care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienţii cu rezervă scăzută de celule beta funcţionale (de exemplu, pacienţi cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentraţii scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulţi (DLAI) sau pacienţii cu antecedente de pancreatită), pacienţii cu afecţiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienţii cărora li se reduc dozele de insulină şi pacienţii cu necesităţi crescute de insulină ca urmare a afecţiunilor medicale acute, a intervenţiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool.

Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizaţi cu prudenţă la aceşti pacienţi. Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienţii cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepţia cazului în care se identifică un alt factor declanşator clar şi se rezolvă.

Intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii spitalizaţi pentru intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute grave. La aceşti pacienţi se recomandă monitorizarea cetonelor.

Tratamentul poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat şi starea pacientului a fost stabilizată.

Amputaţii la nivelul membrelor inferioare.

În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienţi cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creştere a numărului de cazuri de amputaţie la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaşte dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienţii cu diabet zaharat să fie sfătuiţi cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Insuficienţă renală

Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţii cu valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m^2 sau ClCr sub 45 ml/min. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul persistenţei unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m^2 sau persistenţei ClCr sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacităţii.

Infecţii genitale micotice

Tratamentul cu ertugliflozin determină creşterea riscului de infecţii genitale micotice.În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienţii cu antecedente de infecţii genitale micotice şi pacienţii de sex masculin necircumcişi au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecţii genitale micotice.Pacienţii trebuie monitorizaţi şi trataţi corespunzător.

Infecţii ale tractului urinar

Excreţia glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecţii ale tractului urinar. În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin**.**

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier), un eveniment rar, însă grav, care poate pune viaţa în pericol şi care necesită intervenţie chirurgicală urgentă şi tratament cu antibiotice. Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care se confruntă cu o combinaţie de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea şi se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice şi debridare chirurgicală).

Reacţii de hipersensibilitate: anafilaxie, angioedem şi afecţiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care este suspectată o reacţie de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

Pemfigoid bulos

În cazul în care este suspectată apariţia acestuia, administrarea trebuie întreruptă.

Pacienţi vârstnici cu vârsta de 65 ani şi peste trataţi cu ertugliflozin au prezentat o incidenţă mai mare a reacţiilor adverse asociate cu depleţia volemică, în comparaţie cu pacienţii mai tineri.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt

disponibile date.

Sarcina, Alăptarea

Nu trebuie utilizat

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcţie de fiecare caz în parte, clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c, la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic.

Monitorizarea funcţiei renale este recomandată după cum urmează:

- Înainte de iniţierea tratamentului cu Combinaţia Ertrugliflozinum + Sitagliptinum şi periodic pe parcursul tratamentului

- Mai frecvent la pacienţii cu valori ale RFGe sub 60 ml/min/1,73 m^2 sau ClCr sub 60 ml/min.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinaţia **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 304 cod (A16AX09): DCI GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum)

RAVICTI este indicat pentru utilizarea ca terapie adjuvantă pentru abordarea terapeutică cronică a pacienţilor cu tulburări ale ciclului ureei (TCU), inclusiv deficite de carbamil-fosfat-sintetază-I (CPS), ornitin-carbamiltransferază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază I (ARG) şi sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază, care nu pot fi controlate doar prin regim alimentar hipoproteic şi/sau suplimentare a aminoacizilor. RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic şi, în unele cazuri, administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esenţiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Pacienţi cu tulburări ale ciclului ureei (TCU) atât primara (boala congenitală de metabolism) cât şi secundară altei afecţiuni hepatice.

Prezentare clinică

Nou-născuţi: letargie, vărsături, lipsă de dorinţă de a mânca lapte matern sau alte alimente bogate în proteine

Simptome de encefalopatie: iritabilitate, stupoare, halucinaţii, iluzii şi comă, patologie psihiatrica, sindrom Reye (înalt sugestiv pentru boala congenitală de metabolism).

Simptome de criză hiperamoniemică: tremor, convulsii, comă.

Funcţie neurologică/cognitivă afectată

Teste diagnostice de laborator

Amoniac, pH şi CO2, gaura anionica, glucoză, probe hepatice, cromatografie de aminoacizi în plasma, acid orotic: amoniac ridicat alături de o glutamina crescută sugerează puternic un UCD.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial este esenţial pentru stabilirea unui regim complet de tratament.

2. Criterii de excludere din tratament

Lipsa confirmării diagnosticului de tulburare de ciclu ureic Pacientul confirmat cu tulburări ale ciclului ureic dar a cărui afecţiune este controlata doar prin regim alimentar hipoproteic şi/sau suplimentare a aminoacizilor

III. Tratament (se va descrie dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc.)

RAVICTI trebuie prescris de un medic cu experienţă în abordarea terapeutică a tulburărilor ciclului ureei.

Doze

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic şi, uneori, cu administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esenţiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine), în funcţie de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine alimentare necesar.

Este posibil ca terapia cu RAVICTI să fie necesară pe tot parcursul vieţii, cu excepţia cazului în care se optează pentru transplant hepatic ortotopic.

Adulţi, adolescenţi şi copii

Doza recomandată pentru pacienţii care nu au mai utilizat acid fenilbutiric şi pentru pacienţii care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu sau de la injecţie cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la terapia cu RAVICTI este diferită.

Doza zilnică totală recomandată pentru RAVICTI se bazează pe aria suprafeţei corporale şi variază de la 4,5 ml/m^2 şi zi până la 11,2 ml/m^2 şi zi (5,3 g/m^2 şi zi până la 12,4 g/m^2 şi zi) şi trebuie să ţină cont de următoarele:

Doza zilnică totală trebuie fracţionată în prize egale şi administrată la fiecare masă (de exemplu de trei până la şase ori pe zi). Fiecare doză trebuie rotunjită până la cea mai apropiată valoare de 0,1 ml pentru pacienţii cu vârsta sub 2 ani şi de 0,5 ml pentru pacienţii cu vârsta de 2 ani şi peste.

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii care nu au mai utilizat fenilbutirat

• 8,5 ml/m^2 şi zi (9,4 g/m^2 şi zi) la pacienţii cu aria suprafeţei corporale (ASC) < 1,3 m^2

• 7 ml/m^2 şi zi (8 g/m^2 şi zi) la pacieniţii cu ASC ≥ 1,3 m^2

Doza iniţială pentru pacienţii care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI

Pacienţii care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI trebuie să utilizeze doza de RAVICTI care conţine aceeaşi cantitate de acid fenilbutiric. Conversia se realizează astfel:

• Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu comprimate (g) x 0,86

• Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu pulbere (g) x 0,81

Doza iniţială la pacienţii care trec de la administrarea de injecţie cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI

După ce au fost stabilizaţi cu administrare controlată de amoniac, pacienţilor care trec de la administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI trebuie să li se administreze o doză de RAVICTI aflată la extremitatea superioară a intervalului de doze de tratament (11,2 ml/m^2 şi zi), cu determinarea concentraţiilor plasmatice de amoniac pentru ghidarea administrărilor ulterioare.

Schema de administrare zilnică recomandată de 8,5 ml/m^2 şi zi - 11,2 ml/m^2 şi zi în decursul unei perioade de până la 24 ore pentru pacienţii stabilizaţi, fără hiperamoniemie ulterioară, este următoarea:

• Pasul 1: 100% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu şi 50% din doza de RAVICTI timp de 4 - 8 ore;

• Pasul 2: 50% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu şi 100% din doza de RAVICTI timp de 4 - 8 ore;

• Pasul 3: administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu este oprită şi se continuă cu doza integrală de RAVICTI, în conformitate cu schema de administrare, timp de 4 - 8 ore.

Ajustarea dozei i monitorizarea la adulţi, adolescenţi şi copii

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de

proteine necesare creşterii şi dezvoltării. Azotul reprezintă aproximativ 16% din greutatea proteinelor alimentare. Dat fiind că aproximativ 47% din azotul alimentar se excretă ca reziduu, iar un procent de aproximativ 70% dintr-o doză administrată de acid 4-fenilbutiric (PBA) va fi convertit în fenilacetilglutamină urinară (U-PAGN), doza iniţială estimată de fenilbutirat de glicerină pentru o perioadă de 24 de ore este de 0,6 ml fenilbutirat de glicerină per gram de proteine alimentare ingerate în perioada de 24 de ore, presupunând că întreaga cantitate de azot rezidual este acoperită de fenilbutirat de glicerină şi excretată sub formă de fenilacetilglutamină (PAGN).

Ajustarea în funcţie de concentraţia plasmatică de amoniac

Doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată, astfel încât să determine o valoare a concentraţiei plasmatice de amoniac în condiţii de repaus alimentar mai mică decât jumătate din limita superioară a valorilor normale (LSN) la pacienţii cu vârsta de 6 ani şi peste. La sugari şi copiii mici (în general, cu vârsta sub 6 ani), în cazul cărora valoarea concentraţiei plasmatice a amoniacului în condiţii de repaus alimentar este dificil de stabilit din cauza meselor frecvente, prima valoare a amoniacului măsurată dimineaţa trebuie să se menţină sub LSN.

Ajustarea în funcţie de fenilacetilglutamina urinară

Măsurătorile U-PAGN pot fi utilizate cu scop orientativ în ajustarea dozelor de fenilbutirat de glicerină şi pentru a evalua complianţa. Fiecare gram de U-PAGN excretat într-un interval de 24 de ore acoperă azotul rezidual generat de 1,4 grame de proteine alimentare. Dacă excreţia U-PAGN este insuficientă pentru a acoperi aportul zilnic de proteine alimentare, iar valoarea concentraţiei plasmatice a amoniacului în condiţii de repaus alimentar este mai mare decât jumătate din LSN recomandată, doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată prin creştere. În ajustarea dozei trebuie să se ţină cont de cantitatea de proteine alimentare care nu a fost acoperită, aşa cum este indicat de valoarea U-PAGN la 24 de ore şi de doza de fenilbutirat de glicerină estimată necesară per gram de proteine alimentare ingerate.

Valorile punctuale ale concentraţiei U-PAGN mai mici decât valorile următoare pot indica administrarea incorectă a medicamentului şi/sau lipsa de complianţă:

- 9000 micrograme (µg)/ml pentru pacienţii cu vârsta sub 2 ani
- 7000 micrograme (µg)/ml pentru pacienţii cu vârsta > 2 ani, cu aria suprafeţei corporale ≤ 1,3
- 5000 micrograme (µg)/ml pentru pacienţii cu vârsta > 2 ani, cu aria suprafeţei corporale > 1,3

Dacă valorile punctuale ale concentraţiei U-PAGN scad sub aceste valori, se recomandă evaluarea complianţei la tratament şi/sau monitorizarea eficacităţii administrării medicamentului (de exemplu prin sonda de alimentaţie) luându-se în considerare creşterea dozei de fenilbutirat de glicerină la pacienţii complianţi, cu scopul de a obţine controlul optim al amoniacului (valori în condiţii de repaus alimentar în limite normale pentru pacienţii cu vârsta sub 2 ani şi sub jumătate din LSN pentru pacienţii de vârste mai mari).

Ajustarea în funcţie de valorile concentraţiilor plasmatice ale fenilacetatului şi fenilacetilglutaminei

Simptomele de vărsături, greaţă, cefalee, somnolenţă, confuzie sau letargie, în absenţa valorilor crescute ale amoniacului sau a bolilor intercurente pot fi semne ale toxicităţii acidului fenilacetic (PAA). Prin urmare, măsurarea valorilor plasmatice ale PAA şi PAGN poate avea rol orientativ în stabilirea dozei. S-a observat că raportul dintre concentraţia plasmatică a PAA, respectiv a PAGN (ambele măsurate în µg/ml) este în general subunitar (mai mic decât 1) la pacienţii fără acumulare de PAA. La pacienţii în cazul cărora raportul dintre PAA şi PAGN depăşeşte 2,5, creşterea suplimentară a dozei de fenilbutirat de glicerină poate să nu augmenteze formarea de PAGN, chiar dacă cresc concentraţiile plasmatice ale PAA, din cauza saturării reacţiei de conjugare. În astfel de cazuri, creşterea frecvenţei administrării dozei poate determina o valoare mai scăzută a concentraţiei plasmatice a PAA şi un raport PAA:PAGN mai mic.

Valorile amoniacului trebuie monitorizate cu atenţie atunci când se modifică doza de fenilbutirat de glicerină.

Deficitul de N-acetilglutamat-sintază (NAGS)şi de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2)

Siguranţa şi eficacitatea RAVICTI pentru tratamentul pacienţilor cu deficit de N-acetilglutamatsintază (NAGS) şi de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2) nu au fost stabilite.

Copii şi adolescenţi

Dozele sunt similare pentru pacienţii adulţi şi pentru pacienţii copii şi adolescenţi.

Doză omisă

Orice doză care nu a fost luată trebuie omisă şi trebuie să se continue cu administrarea planificată a dozelor dacă următoarea doză programată este în decurs de 2 ore pentru adulţi şi în decurs de 30 minute pentru copii. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Studiile clinice cu RAVICTI nu au inclus un număr de subiecţi cu vârsta ≥ 65 ani suficient pentru a determina dacă aceştia răspund în mod diferit faţă de subiecţii mai tineri. În general, se impune precauţie în stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic, începând de obicei cu doze situate la nivelul inferior ale intervalului de doze recomandate, luându-se în considerare frecvenţa mai mare a insuficienţei hepatice, renale sau cardiace şi a comorbidităţilor sau a altor tratamente medicamentoase concomitente.

Insuficienţa hepatică

Deoarece conversia PAA în PAGN are loc în ficat, pacienţii cu insuficienţă hepatică severă pot avea o capacitate de conversie limitată, o valoare crescută a concentraţiei plasmatice a PAA şi un raport PAA plasmatic: PAGN mai mare. Prin urmare, doza pentru pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă trebuie să se situeze la nivelul inferior al intervalului de doze recomandate (4,5 ml/m^2 şi zi) şi trebuie menţinută la nivelul minim necesar pentru a controla valorile amoniacului pacientului. O valoare a raportului PAA plasmatic: PAGN mai mare de 2,5 poate indica saturarea capacităţii de conversie a PAA în PAGN şi necesitatea ca doza să fie redusă şi/sau frecvenţa administrării dozelor să crească. Raportul concentraţiilor plasmatice PAA: PAGN poate fi util în monitorizarea dozelor.

Insuficienţa renală

Nu s-au efectuat studii la pacienţii cu tulburări ale ciclului ureei şi insuficienţă renală; nu se cunoaşte siguranţa fenilbutiratului de glicerină la pacienţii cu insuficienţă renală. RAVICTI trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă. De preferinţă, la aceşti pacienţi tratamentul trebuie iniţiat şi menţinut cu doza minimă necesară pentru a controla amoniemia.

Mod de administrare

Administrare orală sau gastrointestinală.

RAVICTI trebuie luat cu alimente şi administrat direct în gură folosind o seringă pentru administrare orală. Medicamentul nu trebuie adăugat şi amestecat într-un volum mai mare de alt lichid, deoarece fenilbutiratul de glicerină este mai greu decât apa, fapt ce poate duce la administrarea incompletă.

RAVICTI poate fi adăugat într-o cantitate mică de piure de mere, ketchup sau piure de dovleac şi trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C). Medicamentul poate fi amestecat cu preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree şi Citrulline) şi trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C) sau în decurs de maximum 24 de ore dacă este păstrat în frigider.

Pacienţii trebuie informaţi că seringile pentru administrare orală cu marcajul CE compatibile cu insertul pentru seringă integrat în flacon, de dimensiunea adecvată pentru volumul de doză prescris, pot fi procurate de la farmacie.

Pentru pacienţii care nu pot utiliza medicamentul pe cale orală, RAVICTI poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau sondă pentru gastrostomă din silicon de uz medical, cu marcajul CE. Nu se recomandă administrarea unei doze de 0,5 ml sau mai mici prin sondă nazogastrică, sondă de gastrostomă sau sondă nazojejunală, dat fiind gradul scăzut de recuperare a substanţei active la în cazul utilizării acestei scheme terapeutice.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Chiar şi în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, este posibil ca la un număr de pacienţi să apară hiperamoniemia acută, inclusiv encefalopatia hiperamoniemică.

Absorbţia scăzută a fenilbutiratului în caz de insuficienţă pancreatică sau malabsorbţie intestinală

Enzimele pancreasului exocrin hidrolizează fenilbutiratul de glicerină în intestinul subţire, separând fracţiunea activă, fenilbutiratul, de glicerină. Acest proces permite ca fenilbutiratul să fie absorbit în circulaţie. Cantitatea scăzută de enzime pancreatice, absenţa acestora sau bolile intestinale care determină malabsorbţia lipidelor pot duce la un grad redus sau spre zero de digerare a fenilbutiratului de glicerină şi/sau

de absorbţie a fenilbutiratului şi la controlul redus al valorilor amoniemiei. Valorile amoniemiei trebuie monitorizate cu atenţie la pacienţii cu insuficienţă pancreatică sau malabsorbţie intestinală.

Neurotoxicitate

Manifestări clinice reversibile care indicau neurotoxicitate (de exemplu greaţă, vărsături, somnolenţă) au fost raportate în asociere cu valori ale fenilacetatului cuprinse între 499 şi 1285 µg/ml la pacienţii cu neoplasm cărora li s-a administrat PAA intravenos. Cu toate că acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate la pacienţi cu tulburări ale ciclului ureei, trebuie suspectate valori crescute ale PAA la pacienţii (în mod special la copiii cu vârsta < 2 luni) cu somnolenţă, confuzie, greaţă şi letargie inexplicabile, dar cu valori ale amoniemiei normale sau scăzute.

Dacă simptomele de vărsături, greaţă, cefalee, somnolenţă, confuzie sau letargie sunt prezente în absenţa unor valori crescute ale amoniemiei sau a altor boli intercurente, se va măsura valoarea concentraţiei plasmatice a PAA şi a raportului PAA: PAGN şi trebuie să se ia în considerare scăderea dozei de fenilbutirat de glicerină sau creşterea frecvenţei administrării dozelor dacă valoarea PAA depăşeşte 500 µg/l, iar raportul concentraţiilor plasmatice ale PAA: PAGN depăşeşte 2,5.

Posibilitatea ca alte medicamente să influenţeze amoniemia

Corticosteroizi

Utilizarea corticosteroizilor poate duce la descompunerea proteinelor din corp şi poate creşte concentraţia plasmatică de amoniac. Se recomandă monitorizarea cu atenţie a valorilor amoniemiei atunci când se utilizează concomitent corticosteroizi şi fenilbutirat de glicerină.

Acid valproic şi haloperidol

Hiperamoniemia poate fi indusă de acidul valproic şi de haloperidol. Se recomandă monitorizarea cu atenţie a valorilor amoniemiei atunci când este necesară utilizarea acidului valproic sau a haloperidolului la pacienţii cu tulburări ale ciclului ureei.

Probenecid

Probenecidul poate inhiba excreţia pe cale renală a metaboliţilor fenilbutiratului de glicerină, inclusiv a PAGN.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţia la bărbaţi şi femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace.

Sarcina

RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcţie de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de profilul aminoacidic, de toleranţa pacientului la proteine şi de aportul zilnic de proteine necesare creşterii şi dezvoltării. Pot fi necesare suplimente cu aminoacizi pentru a menţine valorile normale ale aminoacizilor esenţiali şi ale aminoacizilor cu catenă ramificată. Ajustările suplimentare se pot baza pe monitorizarea valorilor amoniemiei, glutaminei, U- PAGN şi/sau PAA şi PAGN plasmatic, precum şi ale raportului PAA plasmatic:PAGN.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

• Reacţii adverse severe
• Post transplant de ficat ortotopic
• Lipsa beneficiului terapeutic
• Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile: pediatrie, genetica medicala, neurologie pediatrica, neonatologie, gastroenterologie, medicina interna, neurologie, anestezie terapie intensiva, endocrinologie, boli infecţioase, hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

Porfirie Hepatică Acută (PHA) este o boală rară, care poate să apară în cadrul aceleiaşi familii.

Cauza este deficienţa unor enzime specifice cu funcţie în biosinteză hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici - acidul aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogenul (PBG), acumulare responsabilă de manifestările clinice şi modificările histologice.

O cantitate prea mare de AAL şi PBG poate leza nervii şi poate provoca crize grave de durere, greaţă, slăbiciune musculară şi modificări ale funcţiei mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri şi greaţă. Complicaţiile pe termen lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice şi boli hepatice.

Când intervin factori suplimentari, precum creşterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activităţii enzimatice, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Hem-ul este o componentă esenţială a proteinelor care conţin fier numite hemoproteine, inclusiv hemoglobina.

Exista **4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA)** care necesita confirmare genetica:

• **Porfiria Acută Intermitentă (PAI)**
• **Coproporfiria Ereditară (CPE)**
• **Porfiria Variegata (PV)**
• **Deficienţa de AAL-D (Acid δ- AminoLevulinic Dehidrază)**

I. Indicaţia terapeutica (face obiectul unui contract cost - volum) GIVOSIRAN este indicat pentru tratamentul **porfiriei hepatice acute (PHA) la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste.**

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu Givosiran

II.1. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnostic genetic confirmat de Porfirie hepatica acuta.

Porfiria acută intermitentă (PAI), cea mai frecventă porfirie acută, rezultă din mutaţia celei de-a treia enzime din calea de biosinteză a hemului, cunoscută sub numele de **porfobilinogen deaminază (PBGD) sau hidroximetilbilan sintază (HMBS).**

Coproporfiria ereditară (CPE) şi Porfiria variegata (PV) rezultă din mutaţia enzimei a şasea şi a şaptea din cale [**coproporfirinogen oxidazei (CPOX)** şi respectiv **protoporfirinogen oxidazei (PPOX)**]. Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPE şi PV- se crede că inhibă PBGD, crescând astfel AAL şi PBG şi provocând simptome neurologice. Aceşti porfirinogeni (adică porfirinogeni reduşi) se oxidează şi la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante şi pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creşterile AAL şi PBG pot fi mai puţin proeminente în CPE şi PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPE şi PV pot fi severe şi pot pune viaţa în pericol.

Porfiria prin deficienţa de AAL dehidrază (acid δ- aminolevulinic dehidrază) se datorează mutaţiei AALD, a doua enzimă din cale şi este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creşteri marcate ale AAL urinară şi ale coproporfirinei III şi ale protoporfirinei eritrocitare libere.

Tablou clinic

Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii: **porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice şi porfiriile cutanate**, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea.

Porfiria acută intermitentă, porfiria variegata şi coproporfiria ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale. Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenţei unui deficit enzimatic care este amplificat de acţiunea unor factori dobândiţi (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool şi anumite medicamente) şi se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greaţă, vărsături şi constipaţie, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecinţa pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice - SIADH), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă), neuropatie motorie progresivă care poate mima sindromul Guillan-Bare şi poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitaţia, confuzia ori halucinaţiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.

Două dintre porfiriile acute prezintă şi fotosensibilitate: coproporfiria ereditară şi porfiria variegata: aceasta este cauzată de fotoactivarea porfirinelor care duce la producerea unor specii reactive de oxigen ce lezează celulele dermului.

II.2. Criterii de excludere

Lipsa confirmării diagnosticului pentru cele 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA).

III.Tratament

Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARN-is), dublu-catenar;

Givosiran determină printr-un proces natural de interferenta, degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) responsabil de sinteza în hepatocite a enzimei AALS1 (acid aminolevulinic sintazei 1).

Rezulta astfel o reducere aproape de normal pentru AALS1 indus hepatic.

Acest lucru duce la scăderea concentraţiilor plasmatice ale acid aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor şi ai altor manifestări cronice ale PHA.

În ceea ce priveşte tratamentul, trebuie subliniată importanţa profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecţiune.

Doze

Doza recomandată de GIVOSIRAN este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecţie subcutanată. Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.

Doza administrată pacientului (în mg) şi volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

• Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.

• Cantitatea totală (mg) împărţită la concentraţia flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

• În studiul controlat cu placebo la pacienţi cu PHA trataţi cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea iniţială a AAL şi PBG urinare de 83,7% şi, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL şi PBG au fost obţinute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea iniţială de 93,8% pentru AAL şi de 94,5% pentru PBG şi aceste valori au fost menţinute prin administrare repetată o dată pe lună.

• **Datele observate şi modelarea au demonstrat că schema terapeutică cu administrarea o dată pe lună a dozei de givosiran 2,5 mg/kg a cauzat o reducere mai mare şi o fluctuaţie mai mică a valorilor AAL, comparativ cu utilizarea de doze mai mici de 2,5 mg/kg sau cu schema terapeutică cu administrare o dată la 3 luni.**

• Concentraţiile plasmatice ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activităţii farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca ţintă terapeutică ficatul, concentraţiile plasmatice scad rapid datorită absorbţiei la nivel hepatic. **În ficat, givosiranul prezintă o perioadă de înjumătăţire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menţine în cazul utilizării schemei terapeutice cu administrare lunară.**

Doză omisă

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică trebuie reluată conform utilizării la intervale lunare, după administrarea dozei omise.

Modificarea dozei în caz de reacţii adverse

La pacienţii cu creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei şi care prezintă o îmbunătăţire ulterioară a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi avută în vedere o reluare a terapiei cu doza de 1,25 mg/kg, administrată o dată pe lună.

Mod de administrare:

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluţie gata de utilizare, într-un flacon destinat unei singure utilizări.

• Volumul necesar de GIVOSIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcţie de greutate.

• Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecţie este de 1,5 ml. Dacă doza este mai mare de 1 ml, este necesar mai mult de un flacon.

• Dozele care necesită mai mult de 1,5 ml trebuie administrate sub formă de mai multe injecţii (doza lunară totală împărţită în mod egal între seringi, cu fiecare injecţie conţinând aproximativ acelaşi volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injectare din cauza volumului injecţiei.

• Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injectare includ coapsa sau partea superioară a braţului.

• Pentru injecţii sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injectare.

• Acest medicament nu trebuie administrat în ţesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă conform cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil pe site-ul EMA.

Perioada de tratament

Tratament cronic.

Tratamentul continuă la pacienţii cu indicaţia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului.

IV.Contraindicaţii

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii.

V.Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta > 65 ani

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie ≤1 × limita

superioară a valorilor normale (LSN) şi concentraţie plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST) >1 × LSN sau bilirubinemie >1 × LSN până la 1,5 × LSN). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFRe] ? 15 până la < 90 ml/min /1,73 m2). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienţii dializaţi

Copii şi adolescenţi

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu vârsta ≥ 12 până la < 18 ani. Siguranţa şi eficacitatea GIVOSIRAN la copii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere, în prezenţa toxicităţii materne.

Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ţinându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie şi riscurile potenţiale pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidenţiat excreţia givosiranului în lapte. **Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu givosiran având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.**

Fertilitatea

Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilităţii la om. Studiile la animale nu au evidenţiat niciun impact asupra fertilităţii masculine sau feminine.

Genotoxicitate/carcinogenitate

Givosiranul nu a prezentat un potenţial genotoxic in vitro şi in vivo.

VI.Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

În monitorizarea tratamentului cu GIVOSIRAN se urmăreşte obţinerea controlului biochimic pentru **acidul delta-aminolevulinic (AAL) şi porfobilinogen (PBG),** in cadrul contextului ameliorării/reducerii intensităţii tabloului clinic al bolii. Se recomanda **evaluarea INIŢIALĂ după primele 3 luni de tratament urmata de evaluarea PERIODICA la 6 luni.**

• În studiul controlat cu placebo la pacienţi cu PHA trataţi cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea iniţială a AAL şi PBG urinare de 83,7% şi, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL şi PBG au fost obţinute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea iniţială de 93,8% pentru AAL şi de 94,5% pentru PBG şi aceste valori au fost menţinute prin administrare repetată a GIVOSIRAN o dată pe lună.

Trebuie efectuate teste ale **funcţiei hepatice** înainte de începerea tratamentului. **Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament** şi după cum se indică clinic ulterior.

Criterii pentru întreruperea tratamentului

• **Lipsa de răspuns clinic şi biochimic (AAL şi PBG) la tratament**

• **Hipersensibilitate severă** (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii

Reacţie anafilactică: În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronşic alergic şi atopie. Semnele şi simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat şi trebuie instituit un tratament medical adecvat.

• **Toxicitate semnificativă:**

Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor: S-au observat creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienţii trataţi cu givosiran. Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 şi 5 luni după începerea tratamentului. **Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic**. După întreruperea terapiei,în cazul îmbunătăţirii ulterioare a concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg. Există date limitate privind eficacitatea şi siguranţa dozei mai mici, în special la pacienţii care au prezentat anterior creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creşterea secvenţială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor.

Efecte asupra funcţiei renale: În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creşteri ale creatininemiei şi scăderi ale GFRe. În studiul controlat cu placebo, creşterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de de 6,5 µmol/l (0,07 mg/dl) şi a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condiţiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg. Progresia insuficienţei renale a fost observată la unii pacienţi cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcţiei renale în timpul tratamentului.

Prescriptori

Medicii din specialităţile hematologie, gastroenterologie, medicina interna, neurologie, cardiologie, dermatologie, genetica medicală, şi pediatrie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Revolade este indicat la pacienţii adulţi cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie trataţi anterior în mod excesiv şi care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţii adulţi cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice şi care :

• au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau

• au fost trataţi anterior în mod excesiv

III. Criterii de excludere

• hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

• pacienţi cu AAS care prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7

IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

2. Monitorizare şi Doze:

• Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.

• Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.

• Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

• Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi

• Răspunsul hematologic necesită creşterea dozei, în general, până la 150 mg, şi poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag

• Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată

Ajustarea dozelor:

• Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-ţintă a trombocitelor de ≥ 50,000/µl.

• La pacienţii care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creşterea dozei cu 50 mg.

• Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 150 mg.

• Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.

• Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, şi schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcţie de numărul de trombocite, conform tabelului.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
< 50000/µl după minimum 2 săptămâni de tratament	Se creşte doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi. La pacienţii care iau 25 mg o dată pe zi, se creşte doza până la 50 mg zilnic înainte de a se creşte doza cu 50 mg.
≥ 50000/µl la ≤150000/µl	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menţine numărul de trombocite.
>150000/µl la ≤ 250000/µl	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se aşteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei şi orice eventuale ajustări ale dozei.
> 250000/µl	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puţin o săptămână. Odată ce numărul de trombocite ajunge la ≤100000/µl, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

• La pacienţii care obţin un **răspuns pe trei linii** (leucocite, hematii şi trombocite), inclusiv independenţa de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%

• Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă şi valorile hemoleucogramei monitorizate.

• Dacă numărul de trombocite scade la < 30000/µl, hemoglobina scade la < 9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) < 0,5 x 109/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficace anterioară.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

• Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obţine niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă.

• În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din tabelul anterior) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară

• Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau ≥3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:

- progresive sau
- persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
- însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
- însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

• Necomplianţa pacientului.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

• Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

• În cazul pacienţilor adulţi originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficienţă hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi • Eltrombopag inhibă UGT1A1 şi OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracţionare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul iniţial al acestora.

• In cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog."

19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziţiei cu nr. 306 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT cu următorul cuprins:

"Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT

I. Indicaţia terapeutică

Anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu anemie asociată β-talasemiei, care necesită transfuzii de eritrocite (RBC)

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• Sarcina

IV. Tratament

Doze:

Doza iniţială recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienţii la care nu s-a obţinut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puţin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza iniţială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg.

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns iniţial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

Reducerea dozei şi întârzierea administrării dozei

În cazul creşterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absenţa transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este ≥ 11,5 g/dl în absenţa transfuziei timp de cel puţin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este ≤ 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creştere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absenţa transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Doza curentă	Reducerea dozei
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienţii manifestă reacţii adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul iniţial a toxicităţii.

După o întârziere a administrării dozei, pacienţii trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza

redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil şi administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripţiei, cu cel puţin 3 săptămâni între doze.

Pacienţi care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienţii prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creşterea dozei conform descrierii de mai sus.

Mod de administrare:

După reconstituire, soluţia de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a braţului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluţiei reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat şi extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecţii distincte de volum similar şi administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecţii, trebuie utilizată o nouă seringă şi un nou ac pentru fiecare injecţie subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Evenimente tromboembolice

La pacienţii cu β-talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept într-un studiu clinic controlat. Tuturor pacienţilor cu ETE li se efectuase splenectomie şi avuseseră cel puţin un factor de risc pentru apariţia ETE.

Beneficiul potenţial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanţă cu riscul potenţial de ETE la pacienţii cu β-talasemie cu splenectomie şi alţi factori de risc pentru apariţia ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienţii cu β-talasemie cu risc crescut.

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienţii trebuie trataţi pentru hipertensiune arterială conform indicaţiilor clinice curente.

Reacţii adverse

Reacţiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienţii cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă şi artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, ameţeala şi cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacţii adverse a apărut la 2,6% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Reacţiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă şi cefaleea.

VI. Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienţilor. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie întreruptă dacă pacienţii nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicaţii alternative pentru absenţa răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenţie chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

VIII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţia terapeutică

Anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă şi non-dependentă de transfuzii

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu anemie asociată β-talasemiei dependentă şi non-dependentă de transfuzii

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Sarcina
- Pacienţi care necesită tratament pentru controlul creşterii maselor hematopoietice
- extramedulare (mase EMH)

IV. Tratament80

Doze:

Doza iniţială recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienţii β-talasemiei dependentă de transfuzii la care nu s-a obţinut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puţin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza iniţială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg. Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns iniţial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

La pacienţii cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii la care nu s-a obţinut sau nu s-a menţinut un răspuns, definit ca o creştere a valorii iniţiale a Hb înainte de administrarea dozei de ≥ 1 g/dl, după ≥ 2 doze utilizate consecutiv (6 săptămâni) la aceeaşi valoare a dozei (în absenţa transfuziilor, adică la cel puţin 3 săptămâni după ultima transfuzie), doza trebuie crescută cu un nivel

Creşterea la următorul nivel al dozei în funcţie de doza actuală este prezentată mai jos.

Doza actuală	Doza crescută
0,6 mg/kg*)	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	1,25 mg/kg

*) Se aplică numai pentru talasemia nedependentă de transfuzii

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Reducerea dozei şi amânarea administrării dozei

În cazul creşterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absenţa transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este ≥ 11,5 g/dl în absenţa transfuziei timp de cel puţin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este ≤ 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creştere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absenţa transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg pentru β-talasemie dependentă de transfuzii şi sub 0,6 mg/kg pentru β - talasemie non-dependentă de transfuzii.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept:

Doza curentă	Doza redusă
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg
0,8 mg/kg	0,6 mg/kg*)

*) Se aplică numai pentru talasemia nedependentă de transfuzii

Instrucţiunile privind reducerea dozelor, amânarea sau oprirea administrării ca urmare a reacţiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept:

Reacţii adverse legate de tratament	Instrucţiuni privind doza
Reacţii adverse de Gradul 2, inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2	• Se întrerupe tratamentul • Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacţia adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul iniţial
Hipertensiune arterială de Gradul ≥ 3	• Se întrerupe tratamentul • Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform ghidului de reducere a dozei
Alte reacţii adverse de Gradul ≥ 3 persistente	• Se întrerupe tratamentul • Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacţia adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul iniţial, conform ghidului de reducere a dozei
Mase hematopoietice extramedulare care cauzează complicaţii grave	• Se opreşte administrarea tratamentului

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil şi administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripţiei, cu cel puţin 3 săptămâni între doze.

Pacienţi care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienţii prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creşterea dozei conform descrierii de mai sus.

Mod de administrare:

După reconstituire, soluţia de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a braţului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluţiei reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat şi extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecţii distincte de volum similar şi administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecţii, trebuie utilizată o nouă seringă şi un nou ac pentru fiecare injecţie subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Evenimente tromboembolice

La pacienţii cu β-talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienţii cu dependenţă de transfuzii şi la 0,7% dintre pacienţii non-dependenţi de transfuzii trataţi cu luspatercept în cele 2 studii clinice pivot.

Tuturor pacienţilor cu ETE li se efectuase splenectomie şi avuseseră cel puţin un factor de risc pentru apariţia ETE. Beneficiul potenţial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanţă cu riscul potenţial de ETE la pacienţii cu β-talasemie cu splenectomie şi alţi factori de risc pentru apariţia ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienţii cu β-talasemie cu risc crescut.

Mase hematopoietice extramedulare

La pacienţii cu β-talasemie dependentă de transfuzii, s-au observat mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) la 3,2% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Simptome de compresie medulară cauzate de masele EMH au apărut la 1,9% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept.

La pacienţii cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii, s-au observat mase EMH la 6,3% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept.

Pacienţii cu mase EMH trebuie monitorizaţi, la iniţierea şi în timpul tratamentului, pentru simptome şi semne sau complicaţii cauzate de masele EMH.

Hipertensiune arterială

În studiile pivot, pacienţii trataţi cu luspatercept au prezentat o creştere medie a tensiunii arteriale sistolice şi diastolice de 5 mmHg faţă de momentul iniţial. S-a observat o incidenţă crescută a hipertensiunii arteriale în primele 12 luni de tratament la pacienţii cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii trataţi cu luspatercept. Tratamentul trebuie început numai dacă tensiunea arterială este controlată adecvat.

Fractură traumatică

La pacienţii cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii, fracturile traumatice au fost observate la 8,3% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la riscul de fractură traumatică.

Reacţii adverse

β-talasemie dependentă de transfuzii

Reacţiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienţii cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă şi artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, ameţeala şi cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacţii adverse a apărut la 2,6% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Reacţiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă şi cefaleea.

β-talasemie non-dependentă de transfuzii

Reacţiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienţii cărora li s-a administrat Luspatercept au fost durerea osoasă, cefaleea, artralgia, durerea de spate, prehipertensiunea arterială şi hipertensiunea arterială.

Durerea osoasă, durerea de spate, infecţiile căilor respiratorii superioare, artralgia, cefaleea şi prehipertensiunea arterială au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Majoritatea reacţiilor adverse la medicament nu au fost grave şi nu au necesitat oprirea administrării tratamentului. Oprirea administrării tratamentului din cauza unei reacţii adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Reacţiile adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului au fost compresia medulară, hematopoieza extramedulară şi artralgia.

VI. Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată tensiunea arterială şi valoarea hemoglobinei (Hb) pacienţilor. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

VII. Criterii de oprire a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie oprita dacă pacienţii nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor pentru pacienţii cu β-talasemie dependentă de transfuzii sau o creştere faţă de valoarea iniţială a Hb în absenţa transfuziilor pentru pacienţii cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicaţii alternative pentru absenţa răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenţie chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

VIII. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţia terapeutica

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut şi intermediar cu sideroblaşti inelari, care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la sau sunt ineligibili

pentru tratamentul cu eritropoietină.

II. Criterii de includere in tratament

Pacienţi adulţi cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internaţional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R), cu sideroblaşti inelari, cărora li s-a administrat anterior tratament cu un agent de stimulare a eritropoiezei (ESA) la care au avut un răspuns inadecvat, sau sunt ineligibili pentru ESA sau au avut intoleranţă la tratamentul cu ESA.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi Sarcina

IV. Tratament

Doze:

Doza iniţială recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

La pacienţii la care după cel puţin 2 doze consecutive cu doza iniţială de 1,0 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg.

La pacienţii la care după cel puţin 2 doze consecutive cu doza de 1,33 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg.

Creşterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) şi nu trebuie să depăşească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei. Pentru pacienţii cu o valoare a Hb înainte de doză de > 9 g/dl şi care nu au ajuns la independenţă de transfuzii, poate fi necesară creşterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creştere a Hb peste valoarea ţintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul (adică, independenţa de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

Reducerea dozei şi întârzierea administrării dozei

În cazul creşterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absenţa transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este ≥ 11,5 g/dl în absenţa transfuziei timp de cel puţin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este ≤ 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creştere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absenţa transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos (minimum 0,8 mg/kg) după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Doza curentă	Reducerea dozei
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienţii manifestă reacţii adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul iniţial a toxicităţii.

După o întârziere a administrării dozei, pacienţii trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil şi administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripţiei, cu cel puţin 3 săptămâni între doze.

Pacienţi care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienţii prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creşterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicaţia respectivă care este tratată.

Mod de administrare:

După reconstituire, soluţia de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a braţului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluţiei reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat şi extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecţii distincte de volum similar şi administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecţii, trebuie utilizată o nouă seringă şi un nou ac pentru fiecare injecţie subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienţii trebuie trataţi pentru hipertensiune arterială conform indicaţiilor clinice curente.

Reacţii adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse la medicament raportate la pacienţii cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greaţa, ameţeala, durerea de spate şi cefaleea.

Astenia, oboseala, ameţeala şi cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacţii adverse a apărut la 2,0% dintre pacienţii trataţi cu luspatercept. Reacţiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala şi cefaleea.

VI. Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienţilor.

În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie întreruptă dacă pacienţii nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicaţii alternative pentru absenţa răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenţie chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază de care medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medicii din specialitatea hematologie şi oncologie (după caz).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţii (fac obiectul unor contracte cost-volum)

1. În monoterapie pentru tratamentul pacienţilor cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), netrataţi anterior cu un inhibitor al ALK.

2. În monoterapie pentru tratamentul pacienţilor cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK) a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK.

3. În monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), a căror boală a progresat după crizotinib şi cel puţin un alt ALK TKI.

II. Criterii de includere:

- Pacienţi diagnosticaţi cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de

laboratoare cu competenţă demonstrată în tehnologia specifică utilizată.

- Pacienţi diagnosticaţi în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva locoregională (inoperabilă), boala metastazată, netrataţi anterior **SAU** trataţi cu o prima linie - alectinib sau ceritinib **SAU** trataţi cu minim 2 linii anterioare de tratament - crizotinib şi cel puţin un alt inhibitor tirozin kinazic
- Vârsta > 18 ani
- ECOG 0-2

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentraţiile plasmatice de lorlatinib.
- Sarcină, alăptare

IV. Tratament şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienţii trebuie încurajaţi să îşi administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghiţite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghiţirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

Durata tratamentului

Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doze întârziate sau omise

Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul îşi aduce aminte, cu excepţia cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puţin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienţii nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

Modificări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

- Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi
- A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi

Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului

În afară de monitorizarea de rutină necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecţiune oncologică în stadiu avansat (**hematologie, biochimie de rutina, evaluare imagistică**, etc), sunt câteva investigaţii, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, ca urmare a riscului de apariţie a unor efecte secundare specifice:

- Profilul lipidic
- Amilaza/lipaza
- Glicemia
- EKG
- Ecografia cordului cu evaluarea FEVS
- Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale

Recomandarea este ca acestea să fie efectuate la intervale cât mai scurte, apreciate ca fiind **optime de către medicul curant** (de exemplu: monitorizarea TA - la fiecare vizită medicală dar şi acasă, analizele de sânge - lunar, EKG - la 1 - 3 luni, ecografia cordului la 3-6 luni, etc).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesară evaluarea imagistică performantă (de obicei prin ex CT), efectuată la intervale de 2 - 4 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia bolii fără beneficiu clinic evident
- Deteriorare simptomatică
- Toxicitate inacceptabilă
- Dorinţa pacientului

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 310 cod (L01XX63): DCI GLASDEGIB*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţii:

Glasdegib este indicat în asociere cu citarabină în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide nou diagnosticate sau secundară la pacienţi adulţi care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducţie standard.

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţi adulţi cu leucemie acută mieloidă nou diagnosticată care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducţie standard.
- Pacienţi adulţi cu leucemie acută mieloidă secundară care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducţie standard.

III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii menţionaţi în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

IV. Tratament:

- Glasdegib trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.
- Glasdegib se administrează pe cale orală. Acesta poate fi luat împreună cu sau fără alimente.
- Pacienţii trebuie să fie încurajaţi să îşi ia doza la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi.
- Tratamentul cu Glasdegib trebuie continuat atât timp cât pacientul înregistrează beneficiu clinic.

Doze:

Doza recomandată este de 100 mg Glasdegib o dată pe zi în asociere cu citarabină în doză mică.

Modificări ale dozei

Pot fi necesare modificări ale dozei în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuale. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza de Glasdegib trebuie redusă la 50 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi.

Modificarea şi controlul dozei de Glasdegib pentru reacţiile adverse specific se fac conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) Nu sunt necesare ajustări ale dozei iniţiale pe baza vârstei pacientului, rasei, sexului sau greutăţii corporale.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului cu Glasdegib şi cel puţin o dată pe săptămână în timpul primei luni trebuie evaluate hemoleucograma completă, electroliţii, funcţia renală şi funcţia hepatică.

Electroliţii şi funcţia renală trebuie monitorizate o dată pe lună, pe toată durata tratamentului.

Valorile creatinkinazei serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib şi ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic ulterior.

Electrocardiogramele trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib, la aproximativ o săptămână de la iniţiere, şi apoi o dată pe lună pentru următoarele două luni, pentru a evalua prelungirea intervalului QT corectat cu frecvenţa cardiacă. ECG-ul trebuie repetat dacă prezintă modificări. Anumiţi pacienţi pot necesita o monitorizare a ECG-ului mai frecventă.

Modificările trebuie abordate terapeutic prompt.

VI. Atenţionări:

Toxicitate embrio-fetală

Glasdegib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Trebuie verificată starea de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă înainte de iniţierea tratamentului cu Glasdegib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Glasdegib şi timp de cel puţin 30 de zile după ultima

doză.

Bărbaţi

Glasdegib poate fi prezent în spermă. Pacienţii cu partenere trebuie sfătuiţi în legătură cu potenţialele riscuri ale expunerii prin spermă şi trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficace, inclusiv un prezervativ (cu spermicid), chiar şi după vasectomie, pentru a evita expunerea unei partenere gravide sau a unei partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu GLASDEGIB şi timp de cel puţin 30 de zile după ultima doză.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAŢII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţie

A. Cancer mamar incipient (CMI) - Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:

• Tratamentul neoadjuvant - la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurenţă;

• Tratamentul adjuvant - la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurenţă.

B. Cancer mamar metastazat (CMM) - Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

II. Criterii de includere

• pacienţi cu vârsta adultă (vârsta peste 18 ani);

• status de performanţă ECOG 0-2;

• pacienţi cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH);

• FEVS ≥ 50% (pentru pacienţii cu FEVS mai mic de 50%, medicul curant va aprecia dacă beneficiile terapeutice depăşesc riscurile asociate cu aceasta condiţie, în special la cei cu boala metastatica).

• Una dintre următoarele situaţii (stadii evolutive de boala):

- stadiu incipient (în situaţie neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienţii adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv, cu risc înalt de recurenţă*);

- stadiu avansat local sau inflamator (în situaţie neoadjuvantă**);

- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau ţintit anti-HER2.

_____

*) În cazul tratamentului adjuvant, pacienţii cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflaţi la risc înalt de recurenţă sunt definiţi cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu statusul receptorilor hormonali negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să ţină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonali şi/sau de afectarea ganglionară.

**) În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonali.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

• Sarcină/alăptare;

• Hipersensibilitate la substanţele active (pertuzumab şi trastuzumab) sau la oricare dintre excipienţi.

• Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie întrerupt**, pentru cel puţin 3 săptămâni,** în oricare dintre următoarele situaţii:

- semne şi simptome sugestive de insuficienţă cardiacă congestiva (administrarea de pertuzumab/trastuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficienţă cardiacă simptomatică)

- scăderea fracţiei de ejecţie ventriculară stângă (FEVS) sub 40%

- FEVS cuprinsă între 40% şi 45% asociată cu o scădere de ≥ 10% sub valorile anterioare tratamentului.

- În cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătăţeşte sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab/trastuzumab, cu excepţia cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (**fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile şi beneficiile continuării tratamentului).**

• Pertuzumab/Trastuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacţie adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.

• Dacă se întrerupe tratamentul cu taxani, tratamentul cu Pertuzumab/Trastuzumab poate continua până la apariţia progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă

IV. Durata tratamentului

• În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament şi cu posibilitatea de continuare ulterior intervenţiei chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă).

• În cazul tratamentului adjuvant***), pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru o perioada totala de un an (până la 18 cicluri sau până la recurenţa bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient şi indiferent de momentul intervenţiei chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline şi/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani şi trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

• În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic.

_____

***) Iniţierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab/trastuzumab şi chimioterapie şi intervenţia chirurgicala, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurenţă.

V. Schema terapeutică (indiferent de indicaţie):

Doza iniţială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab/trastuzumab este de **1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab**, administrată printr-o injecţie subcutanată, cu o durată aproximativă de 8 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreţinere de **600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab** administrată pe o durată de aproximativ 5 minute.

În cazul pacienţilor cărora li se administrează un taxan, Pertuzumab/Trastuzumab trebuie administrat anterior taxanului.

VI. Prescriptori: medici din specialitatea Oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 312 cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţie

Ropeginterferon alfa-2b este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulţi.

II. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu policitemia vera fără splenomegalie simptomatică nou diagnosticaţi sau trataţi anterior indiferent de tratament.

III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
2. Boală tiroidiană pre-existentă, necontrolată prin tratament convenţional
3. Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, ideaţie suicidară sau tentativă de suicid
4. Boală cardiovasculară pre-existentă severă (adică hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficienţă cardiacă congestivă (clasă NYHA ≥2), aritmie cardiacă severă, stenoză arterială coronariană semnificativă, angină pectorală instabilă) sau accident vascular cerebral ori infarct miocardic recent
5. Boală autoimună, în prezent sau în antecedente
6. Pacienţi cu imunosupresie cărora li s-a efectuat transplant
7. Administrare concomitentă cu telbivudină
8. Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C)
9. Boală renală în stadiu terminal (RFG <15 ml/min)

IV. Tratament

Iniţierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experienţă în abordarea terapeutică a bolii.

Doze

Faza de stabilire treptată a dozei

Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză iniţială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienţii care urmează şi un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza celuilalt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obţine stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit <45%, trombocite <400 x 10^9/l şi leucocite <10 x 10^9/l). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgenţă, pentru a normaliza hipervâscozitatea sanguină.

Faza de întreţinere

Doza la care s-a obţinut stabilizarea parametrilor hematologici trebuie să fie menţinută, intervalul dintre administrări fiind de două săptămâni, timp de cel puţin 1,5 ani. După aceea, doza poate fi ajustată şi/sau intervalul de administrare poate fi prelungit până la patru săptămâni, după cum este adecvat pentru pacient.

Dacă apar reacţii adverse în cursul tratamentului, doza administrată trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar până când reacţiile adverse se atenuează; în plus, reluarea tratamentului trebuie să se facă la o doză mai mică decât doza care a cauzat reacţiile adverse.

Dacă se observă o creştere a parametrilor hematologici (hematocrit, trombocite, leucocite), doza şi/sau intervalul dintre administrarea dozelor trebuie ajustate în mod individual.

V. Monitorizarea tratamentului

Faza de stabilire treptată a dozei

Schema terapeutică recomandată pentru faza de stabilire treptată a dozelor de ropeginterferon alfa-2b presupune un timp prelungit de atingere a dozei individuale optime, comparativ cu terapia cu hidroxicarbamida. Într-un studiu clinic pentru indicaţia policitemia vera, sfârşitul duratei medii de stabilire treptată individuală pentru doza de ropeginterferon alfa-2b a fost atins după aproximativ 3,7 luni, iar pentru hidroxicarbamidă după aproximativ 2,6 luni de tratament.

În faza de stabilire treptată a dozelor, s-ar putea ca eficacitatea reducerii riscului cardiovascular şi tromboembolic pe care îl impune afecţiunea subiacentă să nu poată fi pe deplin stabilită. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape, în special în cursul fazei de stabilire treptată a dozelor; trebuie determinat cu regularitate numărul de celule sanguine, inclusiv determinarea hematocritului, numărului de leucocite şi trombocite, şi după ce doza optimă individuală a fost stabilită. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgenţă, pentru a corecta hipervâscozitatea sângelui.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- intoleranţa la tratament
- reacţii adverse care necesită întreruperea tratamentului

VII. Prescriptori

1. Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz).
2. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

1. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Denosumab (Xgeva) este indicat pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură pe os patologic, necesitatea radioterapiei la nivel osos, compresie a nervului periferic la nivelul coloanei vertebrale sau intervenţie chirurgicală la nivel osos) la adulţi cu afecţiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezenta determinărilor secundare osoase).

2. Criterii de includere:

- Vârstă **peste 18 ani**;
- **ECOG 0-2**, însă medicamentul poate fi prescris în situaţii particulare, pentru **pacienţi cu ECOG 3-4**, la care beneficiul tratării uneia dintre indicaţiile mai sus menţionate, depăşeşte eventualele riscuri.
- **diagnostic de metastaze (determinări secundare) osoase** secundare tumorilor maligne solide sau hematopatiilor maligne (ex: mielom multiplu).

3. Criterii de excludere/întrerupere:

- Hipocalcemie netratată, **severă**
- Leziuni de **chirurgie dentară/orală nevindecate** sau alte leziuni inflamatorii sever la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii/riscuri - este **mai mult o atenţionare decât un criteriu de excludere**).
- **Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă** sau la oricare din **excipienţi** - afecţiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranţă la fructoză.
- **Sarcină** sau **alăptare**
- Pacienţii la care se suspicionează o **fractură femurală atipică** trebuie luată în considerare **întreruperea tratamentului cu denosumab** şi obligatoriu va urma o **evaluare multidisciplinara**, medic curant oncolog împreună cu, cel puţin, medici specialişti ortopedie şi radioterapie.

4. Durata tratamentului:

Indefinit, atâta timp cât raportul beneficiu/risc este favorabil.

Progresia bolii de bază (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie sa reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.

Eficacitatea denosumab a fost demonstrată şi la pacienţii care au prezentat evenimente asociate sistemului osos, pentru prevenirea evenimentelor subsecvente.

5. Modalitate de administrare:

Doza recomandată este de **120 mg** administrată sub forma unei **injecţii subcutanate unice**, o dată **la fiecare 4 săptămâni** la nivelul coapsei, abdomenului sau a porţiunii superioare a braţului**. Suplimentarea cu** cel puţin **500 mg calciu** şi **400 UI vitamină D** zilnic este necesară la toţi pacienţii, cu excepţia cazului în care este prezentă hipercalcemia.

6. Monitorizare:

- **Imagistic:** prin examen CT/RMN sau scintigrafie (are dezavantajul de a nu se putea repeta de foarte multe ori)
- **Biologic**: cel puţin **hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalina, creatinina** - se recomanda a fi efectuate lunar, înainte de fiecare noua administrare a denosumab. Orice alta analiza va fi efectuata în funcţie de aprecierea şi la recomandarea medicului curant.

- **Evaluare stomatologică**: **iniţial**, înainte de iniţierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic - la recomandarea medicului curant (**la 3 - 6 sau 12 luni, în funcţie de particularităţile pacientului respectiv şi evoluţia afecţiunii oncologice**)

Iniţierea tratamentului/unei cure noi de tratament **trebuie întârziata la pacienţii cu leziuni deschise ale ţesuturilor moi sau ale cavităţii bucale nevindecate**.

În evaluarea riscului pentru dezvoltarea **Osteo-necrozei de mandibula (ONM) sau maxilar** trebuie luaţi în considerare următorii **factori de risc**:

• prezenţa cancerului,
• comorbidităţi (de exemplu anemie, coagulopatii, infecţii),
• fumatul,
• tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei
• radioterapie la nivelul capului şi gâtului,
• igienă orală precară,
• boală periodontală,
• proteză mobilă ajustată incorect,
• afecţiuni dentare preexistente,
• proceduri dentare invazive (cum ar fi extracţiile dentare).

Posibilitatea apariţiei **osteonecrozei canalului auditiv extern** trebuie luată în considerare la pacienţii trataţi cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecţii cronice la nivelul urechii.

7. Prescriptori: Iniţierea tratamentului şi continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 314 cod (N07XX11): DCI PITOLISANTUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

Protocol terapeutic Pitolisant (Wakix), tablete pentru uz oral

I. Indicaţie terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

La adulţi, pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie

II. Criterii de includere în tratament

Pitolisant acţionează ca antagonist al receptorilor histaminici H3 şi este indicat în tratamentul somnolenţei diurne excesive la pacienţii adulţi diagnosticaţi cu narcolepsie cu sau fără cataplexie

III. Tratament. Doze şi mod de administrare

Medicamentul se administrează o singură dată pe zi, dimineaţă la trezire

Tratamentul trebuie administrat în cea mai mică doză eficace, în funcţie de răspunsul individual şi de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creştere/descreştere a dozei, fără a depăşi doza de 36 mg/zi:

- Săptămâna 1: se va iniţia tratamentul cu doza de 9 mg o dată pe zi
- Săptămâna 2: se poate creşte doza la 18 mg o dată pe zi sau reduce la 4,5 mg/zi
- Săptămâna 3: se poate creşte la doza maximă recomandată de 36 mg o dată pe zi

Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi) în orice moment în funcţie de evaluarea de către medic şi răspunsul pacientului.

Particularităţi de dozare:

Insuficienţă hepatică moderată: doza iniţială va fi 9 mg o dată/zi şi se va titra până la maxim 18 mg o dată pe zi după 14 zile.

Insuficienţă renală moderată şi severă: doza iniţială de 9 mg o dată/zi se va titra până la 18 mg o dată pe zi după 7 zile. În stadiul avansat al insuficienţei renale nu este indicată administrarea Pitolisant.

Metabolizare deficitară pe calea CYP2D6: doza maximă recomandată este de 18 mg o dată pe zi.

IV. Contraindicaţii

Insuficienţa hepatică şi renală severă

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Precauţii: creşterea intervalului QT, va fi evitată asocierea cu medicamente care la rândul lor cresc intervalul QT, precum şi la pacienţii aflaţi la risc pentru creşterea intervalului QT.

Intervalul QT va fi monitorizat atunci când medicamentul este administrat la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi renală.

Interacţiuni medicamentoase:

Inhibitori puternici ai CYP2D6: paroxetine, bupropion, fluoxetina. Aceste medicamente cresc expunerea la pitolisant. Se poate decide înjumătăţirea dozei zilnice.

Inductori puternici CYP2D6: rifampicina, carbamazepina, fenitoin. Aceste medicamente scad expunerea la pitolisant. Se poate lua decizia dublării dozei de pitolisant.

Antagoniştii receptorilor H1 cu acţiune centrală vor fi evitaţi în combinaţie cu pitolisant. Din aceasta categorie fac parte: feniramina, clomipramina, imipramina, prometazina, mirtazapina

Alte interacţiuni au mai fost înregistrate cu: contraceptivele orale, midazolam şi ciclosporina cărora le reduce eficacitatea în tratamentul combinat.

Sarcina şi alăptarea

Nu sunt suficiente date în registrele de sarcină privind uzul uman de Pitolisan la femeile gravide sau pe timpul alăptării. Cazurile înregistrate deja în registrele de sarcina nu au arătat un risc major asociat cu acest tratament privind malformaţii fetale, avort spontan sau complicaţii ale sarcinii. În studiile animale la şoarece şi iepure administrarea medicamentului a produs teratogeneza şi întârziere în dezvoltare.

Utilizarea pitolisant la populaţia vârstnică

Nu s-au observat diferenţe majore privind tolerabilitate şi eficacitatea medicamentului pitolisant dar se poate menţiona o sensibilitate mai mare la reacţii adverse a pacienţilor cu funcţie hepato-renală liminară.

VI. Reacţii adverse

Reacţii adverse: cele mai comune care depăşesc de 2 ori incidenta reacţiilor adverse din grupul tratat cu placebo în studiile clinice sunt insomnie, greaţă şi anxietate. Pe lângă acestea în studiile clinice au mai fost raportate cefalee, Infecţii de cai aeriene superioare, dureri musculo-scheletice, tahicardie, halucinaţii (vizuale şi hipnagogice), scăderea apetitului, cataplexie, xerostomie, reacţii cutanate (prurit, rash, eczema).

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

Tratamentul va fi întrerupt doar cu acordul medicului care l-a iniţiat. Printre criteriile de întrerupere se numără lipsa eficacităţii tratamentului sau apariţia unor efecte adverse ce nu pot fi tolerate de pacient.

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul tulburărilor de somn. Deoarece datele privind eficacitatea pe termen lung sunt limitate, eficacitatea continuă a tratamentului trebuie evaluată în mod regulat de către medic.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

5. INDICAŢII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 75 mg sau 150 mg comprimate la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste cu fibroză chistică care prezintă cel puţin o mutaţie F508del la nivelul genei CFTR.

6. CRITERII DE INCLUDERE

• Pacienţii diagnosticaţi cu fibroză chistică având mutaţia mai sus menţionată
• Vârsta de 6 ani şi peste
• Test genetic care să confirme prezenţa mutaţiei
• Consimţământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienţii sau părinţii respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimţământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere şi de oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

7. CRITERII DE EXCLUDERE

• Vârsta sub 6 ani

• Pacienţii cu fibroză chistică care nu prezintă mutaţia menţionată anterior

• Refuzul semnării consimţământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

• Pacienţii cu intoleranţă la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză(componenta ivacaftor)

8. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

• **Pacient necompliant la evaluările periodice**

• **Renunţarea la tratament din partea pacientului**

• **Întreruperea din cauza reacţiilor adverse**

• **Absenţa eficienţei**

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă se constată:

- Scăderea valorii obţinute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puţin 20% din valoarea iniţială sau
- creşterea FEV_1 cu cel puţin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
- Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
- Îmbunătăţirea BMI

• **Creşteri semnificative ale transaminazelor** (de exemplu, pacienţii cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN şi sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate şi riscurile posibile ale reluării tratamentului şi se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

9. DOZE ŞI MOD DE ADMINISTRARE

Forma de prezentare

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniţia doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă şi validată, pentru a confirma prezenţa mutaţiei indicate în criteriile de includere.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

Vârsta	Doza de dimineaţă	Doza de seară
6 ani şi < 12 ani cu G < 30 kg	Două comprimate, conţinând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat conţinând ivacaftor 75 mg
6 ani şi < 12 ani cu G ≥ 30 kg	Două comprimate, conţinând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conţinând ivacaftor 150 mg
≥12 ani	Două comprimate, conţinând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conţinând ivacaftor 150 mg

Administrare:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conţinut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienţii trebuie instruiţi să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Doza de dimineaţă şi cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conţin lipide

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puţin de la doza de dimineaţă sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil şi să continue conform schemei iniţiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

• doza de dimineaţă omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil şi nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineaţă programată trebuie luată la ora obişnuită.

• doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineaţă programată trebuie luată la ora obişnuită.

Doza de dimineaţă şi cea de seară nu trebuie administrate în acelaşi timp.

IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roşii .

Contraindicaţii: IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienţi cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Atenţionări şi precauţii speciale:

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină şi claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2.

Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderaţi şi puternici ai CYP3A				
Inhibitori moderaţi ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4*)
Doza de dimineaţă	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA
Doza de seară ^	Nici o doză			
*) Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX şi un comprimat de IVA în zile alternative. ^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată.				
Inhibitori puternici ai CYP3A				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4#
Doza de dimineaţă	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Nici o doză	Nici o doză	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX
Doza de seară^	Nici o doză			
# Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile. ^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată.				

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii vârstnici

Insuficienţă hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicaţie medicală clară şi se preconizează că beneficiile depăşesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauţie, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu trebuie trataţi cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienţii cu insuficienţă hepatică

	Uşoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*)	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineaţa	Nicio ajustare a dozei (două	Nu se recomandă administrarea*)	Nu trebuie utilizat

	comprimate de IVA/TEZ/ELX)	Dacă este utilizat: alternaţi în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX şi un comprimat de IVA/TEZ/ELX	
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat de IVA)	Niciun comprimat de IVA	Nu trebuie utilizat
*) La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă şi se preconizează că beneficiile depăşesc riscurile.			

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară şi moderată. Nu există experienţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienţi după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienţii cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienţi cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacţiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra IVA/TEZ/ELX	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (Hypericum perforatum)	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină	Cresc nivelul plasmatic	**Inhibitori puternici ai CYP3A - vezi recomandări tabel 2**
Fluconazol, eritromicină	Creşte nivelul plasmatic	**Inhibitori moderaţi ai CYP3A - vezi recomandări tabel 2**
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	creşte nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudenţă, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Warfarină şi derivaţi	creşte nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului şi urmărirea reacţiilor adverse ale warfarinei
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

Notă: studiile despre interacţiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienţii adulţi.

Cât privesc sarcina şi alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. În ceea ce priveşte alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie. obţinute din sarcini).

Poate produce ameţeală, deci este necesara prudenţa în timpul condusului.

Tabelul 5. Reacţii adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Reacţii adverse**	**Frecvenţă**
Infecţii şi infestări	Infecţie a tractului respirator superior*), rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*), gripă*)	frecvente
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie*)	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*), ameţeală*)	foarte frecvente
Tulburări acustice şi vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Durere orofaringiană, congestie nazală*)	foarte frecvente
	Rinoree*), congestie sinusală, eritem faringian, respiraţie anormală*)	frecvente
	Respiraţie şuierătoare*)	mai puţin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree*), durere abdominală*)	foarte frecvente
	Greaţă, durere abdominală în cadranul superior*), flatulenţă*)	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creşteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*), aspartat aminotransferază crescută*)	frecvente
	Leziune hepatică‡)	cu frecvenţă necunoscută
	Creşteri ale bilirubinei totale‡)	cu frecvenţă necunoscută
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Erupţie cutanată tranzitorie*) Acnee*), prurit*)	foarte frecvente frecvente
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Formaţiune mamară	frecvente
	Inflamaţia sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puţin frecvente
Investigaţii diagnostice	Prezenţa de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*)	frecvente
	Tensiune arterială crescută*)	mai puţin frecvente

*) Reacţii adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

‡) Raportare de leziune hepatică (creşteri ale valorilor ALT şi AST şi ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piaţă pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficienţă hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză şi hipertensiune portală preexistente. Frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile.

6. MONITORIZAREA PACIENŢILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La **includerea în Programul de tratament** cu **IVA/TEZ/ELX** se va completa Fişa de evaluare clinică iniţială **(anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).**

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**:

• **Iniţierea tratamentului (anexa 1)**

• **Luna a 1/3/6/9/ a de la iniţierea tratamentului (anexa 2)**, datele fiind completate conform planului de monitorizare

• **Luna a 12 - 1 şi ulterior anual (anexa 3)**

• Evaluarea complianţei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului şi al medicaţiei concomitente ce poate interfera cu acţiunea IVA/TEZ/ELX, precum şi prezenţa efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu **IVA/TEZ/ELX** va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcţie de gradul de afectare hepatică/renală şi de complicaţiile bolii de fond.

7. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experienţă în diagnosticul şi

tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de iniţiere al tratamentului şi vor emite prima prescripţie medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. După iniţierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieşire.

Recomandarea pentru iniţierea tratamentului se face după evaluarea pacientului şi a dosarului acestuia şi după confirmarea diagnosticului. Se menţionează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament şi 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIŢIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naştere, carte de identitate);
2. **Consimţământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimţământul** de la părinţi şi/sau pacient pentru acord privind administrarea:

☐ DA ☐ NU

4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză şi indicaţia de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutaţia specificată în indicaţiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea iniţială -** clinică şi paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice

Anexa 1

Unitatea sanitară

.....

Fişa de evaluare iniţială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic - mutaţii	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicaţii), declin FEV1, frecvenţa exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la iniţierea tratamentului
Testul sudorii valoare/tip aparat	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
hemogramă	
CK	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie/data	
FVC	
FEV1	
Examen oftalmologic*)	

*) La iniţiere şi apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani.

SE RECOMANDĂ:
IVA/TEZ/ELX (KAFTRIO)
Doza: .....
Perioada .....
+ IVACAFTOR
Doza:
Perioada:
Medic:
Semnătura, parafă:
Data completării Fişei de iniţiere:

Anexa 2

Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

.....

Tip evaluare

[ ] 1 luni; [ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni;

Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric - afectare pulmonară, digestivă, complicaţii,declin FEV1, frecvenţa exacerbărilor pulmonare - număr, interval între 2 evenimente, număr spitalizări	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii*) (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	

Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie[a])	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale**)	
Examen oftalmologic***)	
Evenimente adverse, efecte secundare, întrerupere tratament - motiv, perioadă	

[a]) Dacă FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni şi la 12 luni
*) anual
**) la 12 luni de la iniţiere şi ulterior anual
***) la iniţiere şi apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani
la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică, la 6 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual

SE RECOMANDĂ:
☐ Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor
doza: .....
perioada .....
☐ Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX + Ivacaftor**
Medic: Semnătură, parafă:
Data completării fişei:

Anexa 3

Fişa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară
.....

Tip evaluare
[ ] 12 luni de la iniţiere/[ ] anual
Anul iniţierii tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

Nume	
Prenume	
Data naşterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/tata/tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric - afectare pulmonară, digestivă, complicaţii,declin FEV1, frecvenţa exacerbărilor pulmonare	
Date clinice Greutate, Lungime, TA, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale	
Examen oftalmologic	
Evenimente adverse, efecte secundare, întrerupere tratament - motiv, perioadă	

SE RECOMANDĂ:
☐ Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**, doza: .....
perioada ..... + IVACAFTOR doza ..... perioada .....
☐ Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX + IVACAFTOR**
Medic:
Semnătură, parafa Data:

Anexa 4

FORMULAR PENTRU CONSIMŢĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu CNP ..... diagnosticat cu fibroză chistică şi genotip DF508 (minim) am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al bolii cu **IVA/TEZ/ELX în asociere cu Ivacaftor.**

Kaftrio este un medicament care conţine substanţele active

o ivacaftor (ivacaftorum) 37,5 mg/ tezacaftor (tezacaftorum) 25 mg şi elexacaftor (elexecaftorum) 50 mg comprimate filmate sau

o ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg şi elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate

Kaftrio se utilizează în asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienţilor cu fibroză chistică cu vârste de 6 ani şi peste care au mutaţia descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ şi IVA este creşterea cantităţii şi funcţiei CFTR-F508del la nivelul suprafeţei celulei, ceea ce are ca rezultat o creştere a activităţii CFTR.Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenţia Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse.

Reacţii adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecţie a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, ameţeală, durere orofaringiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creşteri ale valorilor transaminazelor, erupţie cutanată tranzitorie, prezenţa de bacterii în spută

Reacţii adverse frecvente (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie

timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greaţă, formaţiuni la nivelul sânilor,hipoglicemie,durere abdominală în etajul superior,flatulenţă, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacţii adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamaţie de glandă mamară (mastita), durere sau inflamaţie la nivelul mamelonului, wheezing, creştere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani, dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primeşte tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acţiune al altor medicamente.

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteţi pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteţi părinte de pacient) primiţi sau s-ar putea să primiţi alte medicamente concomitent cu Kaftrio.

Spuneţi medicului dacă primiţi dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	Indicaţie	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,	Tratamentul infecţiilor fungice	
Claritromicină Eritromicină	Tratamentul infecţiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenţia insuficienţei cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecţiunilor inflamatorii asociate,	
Warfarină şi derivaţi	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

Aceste medicamente influenţează eficienţa Kaftrio şi necesită modificarea dozelor şi respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio şi periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecţiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcţiile hepatice şi renale, funcţia pulmonară şi afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a eficienţei şi a posibilelor reacţii adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligaţia de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior anual şi să respect protocolul de tratament şi supraveghere, aşa cum a fost publicat şi explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluţia stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situaţia în care în mod nejustificat nu voi respecta obligaţiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a mă exclude /de a exclude copilul meu din acest program de tratament, aşa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluţia clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficienţă, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Kaftrio.

Sunt de acord să respect condiţiile de includere în programul de tratament cu Kaftrio.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta /mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic şi de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După iniţierea tratamentului în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient Semnătura:
Părinte/Tutore legal:
Semnătura:
Medic curant Semnătură Data

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Indicaţie terapeutica (face obiectul unui contract cost volum)

Brolucizumab (BEOVU) este indicat la adulţi pentru tratamentul degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă).

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere

Pacienţi adulţi cu afecţiunile retiniene menţionate în RCP-ul produsului, respectiv Degenerescenţa maculară legată de vârstă- forma neovasculară/umedă.

III. Criterii de excludere/Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienţi

Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată

Inflamaţie intraoculară activă, severă

IV. Tratament. Doze şi Mod de administrare

Brolucizumab se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.

Brolucizumab trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluţie), administrată ca injecţie intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze. Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcţie de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală şi/sau parametrii anatomici.

Se recomandă să se efectueze o evaluare a activităţii bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului. La pacienţii fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienţii cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni). Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumab în timpul tratamentului de întreţinere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni.

Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea de Brolucizumab trebuie întreruptă.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Injecţiile intravitreene s-au asociat cu endoftalmită, inflamaţie intraoculară, cataractă traumatică, desprindere retiniană, vasculită retiniană şi/sau ocluzie vasculară retiniană. Atunci când se administrează Brolucizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică.

Creşteri ale presiunii intraoculare. S-au observat creşteri tranzitorii ale presiunii intraoculare la 30 minute de la injectarea intravitreană a inhibitorilor factorului endotelial de creştere vasculară (VEGF), inclusiv brolucizumab.

Siguranţa şi eficacitatea brolucizumab administrat concomitent în ambii ochi nu au fost studiate.

Deoarece aceasta este o proteină cu acţiune terapeutică, există potenţial de imunogenitate asociat cu brolucizumab.

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Beovu în asociere cu alte medicamente anti-VEGF administrate în acelaşi ochi.

Au fost raportate efecte sistemice după utilizarea intravitreană, inclusiv hemoragii non-oculare şi evenimente tromboembolice arteriale după injectarea intravitreeană de inhibitori VEG, inclusiv brolucizumab.

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu brolucizumab şi timp de minimum o lună de la ultima doză. Brolucizumab nu este recomandat în timpul alăptării.

VI. Monitorizarea tratamentului

Imediat după injecţia intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a se depista creşterea tensiunii intraoculare.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne de inflamaţie intraoculară, inclusiv vasculită retiniană şi/sau ocluzie vasculară retiniană, evenimente mediate imun. Pacienţii cărora li s-a administrat

Brolucizumab, cu antecedente medicale de inflamaţie intraoculară şi/sau ocluzie vasculară retiniană (în 12 luni de dinaintea primei injecţii cu brolucizumab), trebuie strict monitorizaţi deoarece aceştia prezintă un risc crescut de a dezvolta vasculită retiniană şi/sau ocluzie vasculară retiniană.

După injecţia intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmita (de exemplu, durere oculară, înroşire oftalmică, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrările de iniţiere, dar medicul curant este cel care decide frecvenţa monitorizărilor în funcţie de evoluţia pacientului.

Monitorizarea activităţii bolii, respectiv a eficacităţii tratamentului poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică macular sau angiofluorografie)

VII. Reacţii adverse

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate (5 - 7%) au fost acuitate vizuală redusă, cataractă, hemoragie subconjunctivală, şi flocoane vitreene.

Reacţiile adverse cele mai grave (< 1%) au fost orbire, endoftalmită, ocluzia arterei retiniene, şi dezlipire de retină.

VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În administrarea de tratamente intravitreene cu medicamente anti-VEGF, administrarea dozei trebuie amânată şi terapia nu trebuie reluată mai devreme de următorul tratament programat în cazul:

• unei scăderi a acuităţii vizuale cu corecţie (AVCC) ≥ 30 litere comparativ cu ultima evaluare a acuităţii vizuale;

• unei rupturi retiniene;

• unei hemoragii subretiniene care afectează centrul foveei, sau dacă suprafaţa hemoragiei este ≥ 50% din suprafaţa totală a leziunii;

• chirurgiei intraoculare efectuate sau planificate în precedentele sau următoarele 28 zile.

La pacienţii care dezvoltă inflamaţia intraoculară, inclusiv vasculită retiniană şi/sau ocluzia vasculară retiniană, tratamentul cu Brolucizumab trebuie întrerupt definitiv şi evenimentele trebuie tratate în mod prompt.

Tratamentul trebuie întrerupt temporar la subiecţii cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforaţii maculare în stadiul 3 sau 4.

Dacă parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumab trebuie întreruptă definitiv.

IX. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 317 cod (B01AC27): DCI SELEXIPAGUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

I. Indicaţii terapeutice

Selexipag este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienţii adulţi cu clasă funcţională NYHA II-III, ca tratament asociat la pacienţii controlaţi insuficient cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE) şi/sau cu un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5)

II. Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale societăţilor europene de boli respiratorii respectiv cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;

2. ECG;

3. ecografie cardiacă transtoracică;

1. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac/indice cardiac şi rezistenţe vasculare pulmonare; este recomandabil efectuarea testului vasodilatator - de preferat cu NO inhalator

4. explorare funcţională respiratorie prin spirometrie şi recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;

2. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast pentru excluderea pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică;

5. test de mers 6 minute;

6. SaO_2 în repaus şi la efort;

7. Testare BNP sau NTproBNP;

8. Alte investigaţii pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV şi hepatite virale)

III. Criterii de includere:

1. Etiologie:

a. HTAP idiopatică/familială

b. HTAP asociată colagenoze

c. HTAP persistente la pacienţi cu malformaţii cardiace congenitale simple, shunt stânga-dreapta, corectate chirurgical

2. Tratament vasodilatator:

a. Pacienţi aflaţi deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist receptor endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan) şi un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)

b. Pacienţi aflaţi în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5/AGC şi cu intoleranţă medicală la celălalt vasodilatator pulmonar

c. Pacienţi fără tratament vasodilatator şi cu intoleranţă medicală la ambele vasodilatatoare pulmonare (ARE şi IPDE5/AGC)

3. Pacienţi cu risc estimat intermediar sau mare, conform ghidurilor internaţionale actuale, astfel cu cel puţin doi din următorii parametrii: distanţa la test de mers 6 min < 440 m, NTproBNP > 300 pg/ml, clasa funcţională NYHA III, cateterism cardiac cu presiunea în atriul drept > 8 mmHg sau index cardiac < 2,5 L/min/m^2

IV. Criterii de excludere:

1. Pacienţi cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)

2. Pacienţi cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoţite de insuficienţă respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)

3. Pacienţi cu HTP cronică postembolică (Grupul IV al clasificării HTP)

4. Pacienţi aflaţi în tratament cu epoprostenol sau analogi de prostaciclină (treprostinil, iloprost) pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniţia tratamentul cu selexipag

5. Alergie, intoleranţă sau contraindicaţii la selexipag

V. Tratament: doze şi monitorizare

1. Iniţierea tratamentului cu selexipag

a. Doza iniţială recomandată este de 200 micrograme de două ori pe zi

b. Doza se creşte cu câte 200 micrograme de două ori pe zi la interval de cel puţin o săptămână cu urmărirea reacţiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greaţă, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului; acestea au de regulă caracter tranzitoriu şi se remit sub medicaţie simptomatică.

c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.

2. Doza de întreţinere

a. este doza maximă tolerată de pacient dar nu mai mare de 1600 micrograme de două ori pe zi

3. Situaţii speciale

a. Administrare împreună cu inhibitori moderaţi ai CYP2C8 (ex. clopidogrel, deferasirox şi teriflunomida)

se va reduce administrarea de selexipag la o dată pe zi

b. Insuficienţa hepatică moderată (Child Pugh B) impune administrarea selexipag o dată pe zi iar doza iniţială va fi de 200 micrograme pe zi şi crescută cu câte 200 micrograme pe zi până la doza maximă tolerată dar nu mai mare de 1600 micrograme pe zi; insuficienţa hepatică uşoară (Child Pugh A) nu impune ajustarea dozei

c. Insuficienţa renală uşoară sau moderată nu impune ajustarea schemei de administrare dar în insuficienţa renală severă (RFGe < 30 ml/min şi 1,73 m^2) nu este necesară modificarea dozei iniţiale dar necesită prudenţă la creşterea dozelor.

4. Oprirea tratamentului cu selexipag

a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu selexipag

b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu selexipag în cazul intoleranţei sau a complianţei foarte scăzute

c. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicaţie vasodilatatorie

5. Contraindicaţii

a. Insuficienţa hepatică severă (Child Pugh C)

b. Hipersensibilitate la selexipag sau excipienţi

c. Boala coronariană severă precum angina pectorală instabilă sau infarct miocardic în ultimele 6 luni

d. Aritmii severe

e. Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în ultimele 3 luni

f. Utilizare inhibitori puternici CYP2C8 (ex. gemfibrozil)

g. Boala pulmonară veno-ocluzivă

VI. Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmăreşte recomandările ghidurilor internaţionale şi va include evaluarea cel puţin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min şi BNP sau NTproBNP.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

1. Indicaţie terapeutică

Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste.

Definiţie

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 şi 2) de deficienţa de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale

C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 şi 2, este determinat de mutaţii survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1- INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul şi durerea împiedică pacientul să-şi poate continua viaţa în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienţii lipsesc de la muncă şi şcoală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greaţă, vărsături, uneori diaree şi deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenţii chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.

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

Atacurile de AEE apar imprevizibil şi au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutaţii de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie şi/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greaţă, vărsături şi/sau diaree şi/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH (dozare proteică şi/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1şi 2.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutaţiei de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

II. Criterii de includere în tratament

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluşi pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. In vederea includerii în tratament, se va solicita consimţământul pacientului (anexa nr 1).

Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluşi pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienţii care întrunesc următorul criteriu: sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic **într-un interval de 8 săptămâni în pofida terapiei simptomatice de urgenţă.**

Recomandarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieţii pacientului şi controlul bolii cu medicaţia de urgenţă şi/sau medicaţia profilactică administrată.

Iniţierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.

În primul an de tratament eficienţa şi continuarea acestuia va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, iniţial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

III. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienţii cu AEE-nC1-INH.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii

În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicaţiei.

Contraindicaţii:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.

IV. Mod de administrare

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanţ uşor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatice active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatice cauzează episoade de angioedem la pacienţii cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) şi bradikinină. Bradikinina este mediatorul principal în AEE.

Lanadelumab oferă un control susţinut al activităţii kalikreinei plasmatice şi, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienţii cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluţie injectabilă în seringă preumplută, care conţine 300 mg substanţă activă în 2 ml soluţie.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor şi partea supero-externă a braţelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Lanadelumab poate fi prescris şi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de

Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, se va nota numărul lotului după fiecare administrare.

V. Doze:

Doza iniţială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienţii care sunt în stare stabilă şi în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienţii cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va decide continuarea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

Observaţie!

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenţia de rutină a episoadelor acute de AEE şi NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziţie medicaţie de urgenţă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) şi acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

VI. Prescriere şi monitorizarea tratamentului

Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de genetica medicală, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.

Iniţial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcţie de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficienţa tratamentului şi va indica continuarea/întreruperea acestuia, iniţial la 3 luni de la începerea utilizării medicaţiei, apoi la 6 luni şi apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Anexa Nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Subsemnata/ul....., CNP: ..... Domiciliat/ă în str. ....., nr. ..., bl ....., sc ...., et ...., ap ...., sector ....., localitatea....., judeţul....., telefon....., având diagnosticul ..... sunt de acord să urmez tratamentul cu .....

Am fost informat/ă asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Mă declar de acord să urmez instrucţiunile medicului curant, să răspund la întrebări şi să semnalez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

.....

Vă rugăm să răspundeţi la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Aţi discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veţi urma?
   DA/NU
2. Aţi înţeles care sunt beneficiile şi riscurile acestui tratament?
   DA/NU
3. Aţi luat cunoştinţă despre reacţiile adverse ale acestui tratament?
   DA/NU
4. Sunteţi de acord să urmaţi acest tratament?
   DA/NU

Numele/prenumele pacientului (completaţi cu majuscule): Data: Semnătura pacientului:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 319 cod (C03XA01): DCI TOLVAPTAN*)

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

Introducere

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicaţia terapeutică a Tolvaptanului la pacienţii cu BPRTAD din România, precum şi etapele necesare pentru iniţierea, ajustarea, oprirea şi monitorizarea tratamentului

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) reprezintă cea mai frecventă afecţiune renală genetică şi a 4-a cauză a bolii cronice de rinichi (BCR), având un risc de transmitere genetic de 1 caz la 1000 de naşteri. În România prevalenţa estimată a bolii este de 1,8 cazuri la 10.000 de locuitori. Această patologie se caracterizează prin dezvoltarea şi expansiunea continuă de chisturi renale multiple bilateral, ce determină alterarea arhitecturii renale, mărirea în dimensiuni a rinichilor şi pierderea progresivă a funcţiei renale.

Pacienţii cu BPRTAD prezintă heterogenitate genetică şi variabilitate fenotipică. În 78% din cazuri este implicată o mutaţie a genei PKD 1, localizată pe cromozomul 16, ce codifică policistina 1, în 15% din cazuri o mutaţie a genei PKD 2, localizată pe cromozomul 4, ce codifică policistina 2, în 0,3% din cazuri este incriminat un defect al genei GANAB ce codifică subunitatea alfa a glucozidazei II, în 0.1% din cazuri un defect al genei ALG9 sau DNAJB11, iar în 7% din cazuri anomalia genetică este necunoscută. Mutaţiile de tip truncat sunt mai frecvente şi se asociază cu un fenotip mai sever comparativ cu cele de tip non-truncat.

Evoluţia naturală a bolii pentru majoritatea pacienţilor prezintă o etapă iniţială de hiperfiltrare, în care funcţia renală se menţine la valori normale, iar odată cu pierderea a ≥ 50% din nefronii funcţionali apare scăderea evidentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) şi progresia către BCR în stadiul final, la o vârstă medie de ~ 60 de ani. Pentru a evalua mai eficient variabilitatea fenotipică din BPRAD, pacienţii au fost divizaţi în două mari categorii, în funcţie de evoluţia către necesitatea de substituţie a funcţiei renale: evoluţie lent progresivă şi rapid progresivă. S-a observat faptul că o serie de factori demografici, genetici, de mediu, clinici şi paraclinici se asociază cu severitatea, prognosticul, evoluţia mai rapidă a BPRTAD către BCR în stadiul final şi pot explica variabilitatea fenotipică (Tabelul 1).

Interacţiunea complexă dintre aceşti factori prognostici influenţează dezvoltarea şi rata de creştere a masei chistice, iar efectul lor cumulativ asupra fenotipului bolii legat de progresie poate fi evaluat prin intermediul celor mai importante două metode validate în studii clinice: volumul total renal ajustat pentru înălţime şi vârstă (clasificarea Mayo) şi rata de declin a funcţiei renale.

Tabelul 1. Factori prognostici asociaţi cu severitatea şi evoluţia rapidă a BPRTAD:

Categorie factor prognostic	Tip factor prognostic
Demografici	Genul masculin
Genetici	Mutaţia genei PKD1 Tip mutaţie: truncată Istoric familial de BCR în stadiul final ≤ 55 ani
De mediu	Fumatul Dietă hiperproteică Aport scăzut de lichide
Clinici	Episoade repetate de hematurie macroscopică, ruptura chisturilor, infecţiile multiple de tract urinar < 35 ani Debut HTA < 35 ani Obezitatea Episoade de injurie acută a rinichiului
Paraclinici	Proteinuria >1 g/zi Nivel ↑ al copeptinei Volum total renal mare (≥ 600 cm^3/m) Flux sangvin renal ↓

Abrevieri: PKD - polycystic kindey disease; BCR - boală cronică de rinichi; HTA - hipertensiune arterială; ↑ - crescut; ↓ - scăzut;

Identificarea pacienţilor la risc de a dezvolta forme rapid progresive de BPRTAD este importantă în vederea implementării precoce a măsurilor terapeutice generale, dar mai ales specifice de încetinire a progresiei. Managementul pacienţilor bazat strict pe aplicarea măsurilor generale de tratament ale BCR şi a tratamentului simptomatic sau al complicaţiilor este insuficient pentru a limita progresia bolii şi degradarea funcţiei renale.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tolvaptanul este indicat pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor şi a insuficienţei renale în BPRTAD, la pacienţi adulţi cu BCR stadiile G1-G3 la iniţierea tratamentului şi dovezi de evoluţie rapid progresivă a bolii.

II. Criterii pentru iniţierea tratamentului

1. Criterii de includere

A. Vârsta peste 18 ani

Nota: la pacienţii peste 55 de ani tratamentul se iniţiază doar dacă beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.

B. Diagnostic de BPRTAD [19]

Confirmarea diagnosticului de BPRTAD poate fi realizată astfel:

• Pentru pacienţii cu istoric familial de BPRTAD: pe baza criteriilor imagistice ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta (Tabelul 2);

• Pentru pacienţii fără istoric familial de BPRTAD: prin identificarea imagistică (utilizând orice metodă imagistică) a cel puţin 10 chisturi, cu dimensiuni ≥ 5 mm, pe fiecare rinichi;

Tabelul 2. Diagnosticul BPRTAD conform criteriilor ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta:

	Criterii imagistice de diagnostic ale BPRTAD	
Vârsta (ani)	**Istoric familial pozitiv**	**Istoric familial absent/necunoscut**
15 - 39	≥ 3 chisturi (total)	≥ 10 chisturi (≥ 5 mm) în fiecare rinichi, prin orice metodă imagistică (ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanţă magnetică)
40 - 59	≥ 2 chisturi în fiecare rinichi	
≥ 60	≥ 4 chisturi în fiecare rinichi	

Abrevieri: BPRTAD: boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; mm- milimetrii;

C. BCR stadiile G1-G3 (G3a şi G3b)

• Se recomandă iniţierea tratamentului cu Tolvaptan la pacienţii cu RFGe ≥ 30 ml/min/1.73 m^2 (stadiile G1-G3);

• Stadializarea bolii cronice de rinichi se va face pe baza ratei de filtrare glomerulară, estimată prin formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

D. Formă rapid progresivă a bolii

Forma rapid progresivă a bolii poate fi documentată pe baza criteriului imagistic **sau** a celui legat de funcţia renală.

Criteriu imagistic

• Se recomandă ca criteriul imagistic să reprezinte principala metodă de evaluare a formelor rapid progresive de BPRTAD, în vederea stabilirii eligibilităţii tratamentului cu Tolvaptan.

• În cadrul evaluării este necesară măsurarea volumetriei renale totale ajustate pentru înălţime şi vârstă prin imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) de abdomen şi pelvis, fără substanţă de contrast, folosind clasificarea Mayo. Aceasta se bazează pe măsurarea lăţimii, înălţimii, lungimii în plan sagital şi în plan coronal, urmată de calcularea volumului renal printr-o ecuaţie elipsoidă. Pentru calcul se poate accesa platforma online: https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754.

• Pentru îndeplinirea criteriului este necesară încadrarea pacientului într-una din clasele Mayo cu risc de progresie rapidă şi morfologie tipică (1C, 1D, 1E).

• Pentru pacienţii cu ax lung al rinichilor > 16.5 cm, identificat ecografic, şi vârsta < 45 de ani este necesară confirmarea/infirmarea formei rapid progresivă prin măsurarea volumetriei renale ajustată pentru înălţime şi vârstă (clasă Mayo 1C-1E), pentru a limita posibilitatea excluderii pacienţilor tineri cu ax lung < 16.5, dar formă rapid progresivă, dar şi pentru a reduce riscul interpretării eronate a formelor atipice de BPRTAD sau a includerii pacienţilor cu forme lent progresive.

Criteriul funcţiei renale.

• Utilizarea acestui criteriu necesită disponibilitatea valorilor creatininei şi a ratei de filtrare glomerulară estimată prin formula CKD-EPI în dinamică. Un pacient poate fi definit cu formă rapid progresivă a bolii pe baza declinului RFGe dacă:

- Există un declin susţinut al RFGe cu ≥ 2.5 ml/min/1.73 m^2 pe an, pe o perioadă de 5 ani. Pentru îndeplinirea acestui criteriu se recomandă determinarea a cel puţin 5 valori ale creatininei şi RFGe pe perioada celor 5 ani, dintre care cel puţin 1 determinare pe an, timp de 3 ani şi condiţia ca ultima determinare să fie cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru iniţierea tratamentului cu Tolvaptan.

- Există un declin susţinut al RFGe cu > 5 ml/min/1.73 m^2 pe parcursul a 12 luni. Se recomandă determinarea a cel puţin 4 valori a creatininei serice, 1 determinare la 3 luni, pe parcursul unui an, iar ultima determinare să fie realizată cu cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru eligibilitatea tratamentului cu Tolvaptan.

• În situaţia în care pacientul îndeplineşte criteriul funcţiei renale de progresie rapidă a bolii, dar asociază concomitent alţi factori de risc ce pot influenţa declinul RFGe [proteinurie ≥ 1 g/zi, hipertensiune arterială severă necontrolată, diabet zaharat, afecţiuni vasculare (boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral), administrare de medicaţie cu potenţial nefrotoxic)] este indicată aplicarea criteriului imagistic în mod complementar pentru a evalua riscul de progresie rapidă (clasele Mayo 1C-1E).

2. Criterii de excludere

Criteriile de excludere se aplică anterior iniţierii Tolvaptanului şi se adresează situaţiilor în care medicament nu şi-a dovedit eficienţa sau în cazul în care acesta este contraindicat.

A. Vârsta < 18 ani sau ≥ 56 de ani*)

B. Forma atipică de BPRTAD (clasă Mayo 2)

C. BCR stadiile G4-G5 (inclusiv dializă şi transplant)

D. Formă lent evolutivă a bolii (clasă Mayo 1A şi 1B)

E. Contraindicaţii (vezi contraindicaţii)

*) La pacienţii peste 55 de ani tratamentul se iniţiază doar dacă beneficiile depăşesc riscurile potenţiale.

Figura 1. Algoritm de evaluare a eligibilităţii pentru tratamentul cu Tolvaptan şi monitorizare (Abrevieri: BPRTAD- boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; VTR- volum total renal; IRM- imagistică prin rezonanţă magnetică; CT- tomografie computerizată;

III. Tratament

1. Medicament

Tolvaptanul este un antagonist selectiv al receptorului V2 al vasopresinei localizat la nivelul membranei bazolaterale a celulei principale din tubul colector şi conector a nefronului distal. Prin blocarea acţiunii vasopresinei pe receptorul V2, Tolvaptanul produce scăderea AMPc intracelular, inhibarea proliferării celulare şi a secreţiei fluide, respectiv inhibarea formării chisturilor, încetinirea progresiei sau regresia acestora. Prin aceste mecanisme Tolvaptanul reduce creşterea volumetriei renale şi încetineşte progresia bolii cronice de rinichi la pacienţii cu BPRTAD, oferind nefroprotecţie. Afinitatea Tolvaptanului pentru receptorul V2 este de 1,8 ori mai mare decât cea a vasopresinei endogene.

2. Compoziţia

Un comprimat conţine substanţa activă (Tolvaptan) şi excipienţi (amidon de porumb, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, lac de aluminiu indigo carmin).

3. Doza şi modul de administrare

• Tolvaptanul trebuie administrat oral în doză zilnică totală de 60 mg, 90 mg sau 120 mg, în funcţie de tolerabilitate, divizată în două prize pe zi, doza de dimineaţă fiind mai mare decât cea de după-amiază;

• Doza de dimineaţă este recomandat să se administreze cu cel puţin 30 de minute înainte de micul dejun, iar doza de după-amiază poate fi luată cu sau fără alimente la interval de 8 h distanţă de doza de dimineaţă, preferabil anterior orei 4 p.m. pentru a diminua riscul de nicturie. (Tabelul 3);

• Comprimatele trebuie înghiţite fără să fie mestecate, cu un pahar cu apă. Tolvaptanul nu trebuie administrat cu suc de grapefruit.

Tabelul 3. Doza şi modul de administrare a Tolvaptanului:

Doza zilnică divizată	Doza zilnică totală	Mod de administrare
45 mg + 15 mg	60 mg	**Doza I:** cu 30 minute înainte de masa de dimineaţă
60 mg + 30 mg	90 mg	**Doza II:** cu sau fără alimente
90 mg + 30 mg	120 mg	**Interval între doze:** 8 h

4. Ajustarea dozelor

• Doza iniţială recomandată de Tolvaptan este de 60 mg/zi, divizată în 2 prize (45 mg + 15 mg), prima priza de 45 mg administrată înainte de masa de dimineaţă, iar cea de a doua priză de 15 mg, administrată 8 h mai târziu. Ulterior, se recomandă ajustarea treptată a dozei iniţiale, în sens crescător, la o doză divizată de 90 mg/zi (60 mg + 30 mg), respectiv la 120 mg/zi (90 mg + 30 mg). Escaladarea treptată a dozelor se recomandă să fie efectuată la intervale cel puţin săptămânale, în funcţie de tolerabilitate;

• În caz de intoleranţă (poliurie/polidipsie excesivă, hipernatremie, creşterea creatininei între 20 - 30% din valoarea de bază), dozele pot fi ajustate treptat în sens descrescător, dar cu păstrarea divizării dozelor şi menţinerea dozei mai mari în prima parte a zilei;

• Se recomandă menţinerea dozei maxime tolerate de Tolvaptan;

• Deoarece Tolvaptanul este metabolizat intens la nivelul ficatului, aproape exclusiv de către CYP3A, în cazul tratamentului concomitent cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A (Atazanavir, Claritromicină, Darunavir, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Mifepristonă, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir, Posaconazol, Ritonavir, Voriconazole) este necesară reducerea dozelor de Tolvaptan, prin administrarea într-o singură priză pe zi, conform precizărilor din Tabelul 4:

Tabelul 4. Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată (1 singură priză)
45 mg +15 mg	15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg 15 mg (dacă doza de 30 mg nu este tolerată)
90 mg + 30 mg	30 mg 15 mg (dacă doza de 30 mg nu este tolerată)

• În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderaţi ai CYP3A (Diltiazem, Verapamil, Dronedarone, Eritromicină, Fluconazol, Imatinib, Nilotinib, sucul de grapefruit), reducerea dozelor de Tolvaptan se va face menţinându-se administrarea în două prize, conform precizărilor din Tabelul 5:

Tabelul 5. Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori moderaţi ai CYP3A:

Doza zilnică divizată (normal)	Doza zilnică ajustată (2 prize)

45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg

*) Se pot realiza ajustări suplimentare în caz de intoleranţă la ajustarea iniţială.

5. Reacţii adverse

• Cele mai frecvente reacţii adverse la administrarea de Tolvaptan sunt descrise în Tabelul 6;

• Se recomandă informarea pacientului anterior iniţierii tratamentului, cu privire la potenţialele reacţii adverse, frecvenţa apariţiei lor, impactul pe calitatea vieţii şi educarea cu privire la măsurile ce pot reduce sau corecta apariţia acestora.

Tabelul 6. Reacţii adverse frecvente la administrarea de Tolvaptan:

Tipul reacţiei adverse	Frecvenţa
Senzaţia de sete	44%
Poliuria	38%
Nocturia	29%
Polakiuria	23%
Polidipsia	10%
Citoliză hepatică	6%
Hipernatremie	4%
Sindrom de colestază	0.2%

IV. Contraindicaţii

1. Hipersensibilitate la substanţa activă, la oricare dintre excipienţi, la benzazepină sau derivaţi de benzazepină;
2. Valori crescute ale enzimelor hepatice şi/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu Tolvaptan;
3. Anurie;
4. Hipovolemie;
5. Hipernatremie;
6. Pacienţi care nu pot percepe sau răspunde la senzaţia de sete;
7. Sarcină;
8. Alăptare;
9. Obstrucţia necorectabilă a tractului urinar.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Hepatotoxicitate

• Se recomandă determinarea ALT (alanilaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) şi a bilirubinei totale anterior iniţierii tratamentului cu Tolvaptan, la 2 săptămâni şi 4 săptămâni după iniţiere, apoi lunar timp de 18 luni şi ulterior, la fiecare 3 luni;

• Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor sugestive pentru injuria hepatică (fatigabilitate, anorexie, greaţă, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupţii cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);

• Nu se recomandă iniţierea tratamentului la pacienţi cu citoliză hepatică care au criterii de oprire permanentă a medicamentului (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului);

• Oprirea temporară sau permanentă a medicamentului se ca face în funcţie de valoarea transaminazelor, dinamica lor şi a simptomelor (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului).

2. Poliuria, polidipsia, hipovolemia şi aportul de apă

• Se recomandă consilierea pacienţilor anterior iniţierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariţia senzaţiei de sete, accesul la apă, aportul adecvat de apă (cel puţin 2 - 3 L/zi), potenţialelor reacţii adverse asociate şi a impactului asupra calităţii vieţii;

• Se recomandă informarea pacienţilor anterior iniţierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariţia poliuriei ca cel mai frecvent efect advers posibil, cât şi al nicturiei;

• Este necesară informarea cu privire la orarul de administrare al celei de a doua doze înainte de ora 16:00 pentru a preveni nicturia excesivă;

• Se recomandă implementarea de măsuri suplimentare dacă poliuria devine o complicaţie ce influenţează aderenţa la tratament: implementarea unei diete hiposodate (< 2 g sare/zi), reducerea dozei de Tolvaptan (mai ales a celei de a doua prize, dacă nicturia este principala problemă);

• Nu se recomandă asocierea de diuretice tiazidice pentru a reduce poliuria;

• Pacienţii trebuie instruiţi să bea apă la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea;

• Se recomandă monitorizarea regulată a greutăţii corporale şi a raportului seric creatinină/uree.

3. Hipernatremia

• Prezenţa hipernatremiei anterior iniţierii tratamentului reprezintă o contraindicaţie de administrare a Tolvaptanului;

• Apariţia hipernatremiei după iniţierea tratamentului cu Tolvaptan poate fi prezentă în ~4% din cazuri, de obicei corectabilă după creşterea aportului de apă şi/sau scăderea dozelor, rar fiind o cauză de oprire a tratamentului;

• Se recomandă monitorizarea regulată a sodiului plasmatic.

4. Hiperuricemie

• Administrarea de Tolvaptan poate induce hiperuricemie şi risc de apariţie a gutei prin scăderea excreţiei urinare de acid uric, dar acestea reprezintă rar o indicaţie de oprire a medicamentului;

• Nivelul seric al acidului uric ar trebui monitorizat regulat.

5. Patologie reno-urinară obstructivă

• Pacienţii cu patologie obstructivă de tract reno-urinar (ex: hipertrofie de prostată) prezintă un risc crescut de a dezvolta retenţie acută de urină în contextul utilizării de Tolvaptan, prin urmare necesită monitorizarea atentă a volumului urinar şi eventual evaluare ecografică.

VI. Monitorizarea tratamentului şi criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

În prezent nu există markeri specifici de evaluare a eficienţei Tolvaptanului asupra încetinirii ratei de progresie a bolii. Deşi, scăderea osmolalităţii urinare asociată cu prezenţa poliuriei şi un nivel crescut al copeptinei serice ar putea reflecta aderenţa şi răspunsul la tratament, nu există suficiente date pentru a recomanda determinarea lor de rutină în practica curentă (are o valoare limitată la nivel individual).

La acest moment monitorizarea eficienţei tratamentului se bazează pe evaluarea:

• ratei anuale de declin a RFGe observată faţă de cea anticipată, pe baza determinărilor creatinei serice în decursul unui an

• ratei de creştere a volumului total renal prin evaluare IRM sau CT la 3 ani, utilizând clasificarea Mayo

Tabelul 7. Recomandări generale de monitorizare

Tip monitorizare	Criterii şi mijloace	Periodicitate
Generală	Examen clinic complet Monitorizare specifică: diureză, greutate corporală, semne şi simptome injurie hepatică, hipovolemie, hipernatremie, gută.	Iniţial şi la fiecare reevaluare
	Educare pacienţi pentru monitorizare volum urinar şi greutăţii corporale	Permanent
	Educare pacienţi pentru monitorizare şi raportare semne şi simptome asociate cu afectare hepatică, hipovolemie, hipernatremie	Permanent
	Educare pacienţi cu privire la situaţiile când este	Permanent

	necesară oprirea temporară a medicaţiei	
Analize de laborator	Creatinină, RFGe, acid uric, raport creatinină/uree	Iniţial la 2 săptămâni, respectiv 4 săptămâni de la iniţierea Tolvaptanului, apoi lunar până la 18 luni şi ulterior la fiecare 3 luni
	AST, ALT, bilirubină totală	
	Sodiu plasmatic	
	Hemogramă	Variabil, în funcţie de stadiul BCR sau de situaţia clinică
	Examen de urină: sumar, sediment, proteinurie/24 h	La fiecare evaluare
Imagistică	Ecografie abdomino-pelvină	Iniţial, la fiecare 6 luni şi în caz de necesitate
	IRM sau CT abdomino-pelvin nativ	La fiecare 3 ani

Abrevieri: RFGe - rată de filtrare glomerulară estimată; AST - aspartataminotransferaza; ALT - alanilaminotransferaza; BCR - boală cronică de rinichi; IRM - imagistică prin rezonanţă magnetică; CT - tomografie computerizată;

VII. Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului

1. Oprirea temporară:

• În cazul confirmării valorilor susţinut crescute sau în creştere ale transaminazelor ≤ 2 ori a limitei superioare a valorii normale (LSVN). Dacă la 48 - 72 h de la oprirea temporară a Tolvaptanului se observă creşterile semnificative (≥ 3 ori LSVN) şi/sau simptomele clinice de afectare hepatică se recomandă oprirea permanentă a medicamentului. Dacă la 48 - 72 h de la oprirea temporară a Tolvaptanului, valorile ALT şi AST se menţin < 3 ori valoarea LSVN sau se normalizează, tratamentul poate fi continuat cu precauţie, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare, deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienţi;

• În contextul unor situaţii ce cresc riscul de deshidratare: vărsături, diaree, transpiraţii profuze, aport limitat de lichide.

• Cu 24 - 48 h anterior unei intervenţii chirurgicale şi reluare în momentul în care pacientul este capabil de hidratare adecvată;

• În situaţia creşterii creatininei serice cu > 30% din valoarea de bază.

• De menţionat faptul că este obligatorie educarea pacienţilor cu privire la situaţiile când este necesară oprirea temporară a medicaţiei.

2. Oprirea definitivă:

• ALT sau AST > 8 ori LSVN;

• ALT sau AST > 5 ori LSVN, pentru mai mult de 2 săptămâni;

• ALT sau AST > 3 ori LSVN şi (BT > 2 ori LSVN sau raportul internaţional normalizat [INR] > 1,5);

• ALT sau AST > 3 ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică (fatigabilitate, anorexie, greaţă, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupţii cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);

• Evoluţia pacientului către BCR stadiul G5 (RFGe < 15 ml/min/1.73 m^2);

• Anafilaxie la administrarea medicamentului.

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat, continuat şi monitorizat de medicii din specialitatea nefrologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 320 cod (J02AB02): DCI KETOCONAZOLUM (comprimate 200 MG)*)

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul sindromului Cushing endogen la adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani la care intervenţia chirurgicală nu a normalizat secreţia de cortizol, preoperator la pacienţii cu sindrom Cushing sever sau la pacienţii la care intervenţia chirurgicală nu reprezintă o opţiune.

Sindromul Cushing este o afecţiune rară, caracterizată prin hipersecreţie endogenă de cortizol şi care netratată creşte mortalitatea pacienţilor de 1,7 - 4,8 ori faţă de populaţia generală. Se asociază cu comorbidităţi importante care scad calitatea vieţii pacienţilor şi îi reduc supravieţuirea: diabet zaharat, hipertensiune arteriala, status procoagulant, infecţii, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creştere la copii. Hipersecreţia de cortizol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreţie ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortizol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.

II. Criterii de includere şi excludere

1. Categorii de pacienţi eligibili

a) Pacient cu cel puţin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuţie centripetă a ţesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză şi risc de fracturi de fragilitate

şi

b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenţa a cel puţin două teste pozitive din următoarele trei:

- lipsa supresiei cortizolului seric < 1,8 μg/dl sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1 mg overnight sau 2 mg x 2 zile
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24 h
- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00

şi

c) Pacient aflat în una din situaţiile următoare:

- Postoperator, în condiţiile persistenţei hipercortizolismului
- Preoperator, la pacienţii cu sindrom Cushing sever
- Intervenţia chirurgicală nu reprezintă o opţiune datorită comorbidităţilor sau lipsei de localizare a tumorii

2. Evaluări minime pentru iniţierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

a) Valori crescute ale cortizolului liber urinar (cel puţin două măsurători)

sau

b) Testul de inhibiţie cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub 1,8 μg/dl (50 nmol/l)

c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute

şi

d) ACTH plasmatic

e) Teste imagistice (CT sau IRM hipofizar/suprarenale/alte localizări conform etiologiei)

f) Enzimele hepatice: ALT, AST; GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală

g) Consultul cardiologic şi EKG

h) Evaluarea funcţiei hipofizare în cazul pacienţilor cu boala Cushing

3. Criterii de excludere

a) Sindrom Cushing vindecat postoperator sau postiradiere

b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST >2 x LSN)

c) Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi

d) Medicaţie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacţiona şi pot cauza reacţii adverse cu potenţial letal (vezi punctul V - Atenţionări şi precauţii speciale)

e) Sarcină şi alăptare

f) Prelungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată

III. Tratament

Tratamentul de primă intenţie în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, fie adenomectomie hipofizară la pacienţii cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreţie ectopică de ACTH, suprarenalectomie uni sau bilaterală în restul cazurilor de sindrom Cushing.

Tratamentul medicamentos este de obicei un tratament de a doua linie, fiind rezervat pacienţilor la care

intervenţia chirurgicală nu a reuşit vindecarea sindromului Cushing. La pacienţii cu sindrom Cushing sever se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreţiei de cortizol şi ameliorarea comorbidităţilor şi riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienţii cu contraindicaţii pentru intervenţia chirurgicală datorită comorbidităţilor sau la cei la care nu s-a reuşit identificarea tumorii cu secreţie ectopică de ACTH.

Ketoconazolul este un derivat de imidazol care inhibă steroidogeneza din corticosuprarenală şi gonade prin inhibiţia enzimei de clivaj a lanţurilor laterale ale colesterolului, 17 α hidroxilază, 17,20 liaza şi 11-β hidroxilaza, scăzând rapid producţia şi secreţia de glucocorticoizi, mineralocorticoizi şi androgeni adrenali. De asemenea, ar putea avea efect şi asupra celulelor corticotrofe la pacienţii cu boală Cushing, inhibând secreţia de ACTH, efect sugerat de studii in vitro şi studii in vivo la şoareci.

1. Doze iniţiere

Doza recomandată la iniţierea tratamentului în cazul adulţilor şi adolescenţilor este de 400 - 600 mg/zi, administrată pe cale orală în două sau trei prize, iar această doză poate fi crescută rapid la 800 - 1200 mg/zi în două sau trei prize.

2. Ajustarea dozelor

Doza zilnică de ketoconazol trebuie ajustată periodic, cu scopul de a normaliza nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic.

- O creştere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7 - 28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic depăşesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- O doză de întreţinere de 400 mg/zi până la o doză maximă de 1200 mg/zi administrată pe cale orală în 2 - 3 prize poate fi necesară pentru a restabili nivelurile normale de cortizol. În medie, în studii, doza de întreţinere a fost între 600 mg/zi şi 800 mg/zi;
- După ce se stabileşte doza eficace de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3 - 6 luni;
- În cazul apariţiei insuficienţei suprarenale şi în funcţie de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puţin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar şi/sau trebuie adăugată o terapie cu corticosteroizi până la remisia evenimentului. Ulterior, se poate reintroduce tratamentul cu Ketoconazol la o doză mai mică;
- Tratamentul cu ketoconazol poate fi oprit brusc, fără a fi necesară reducerea treptată a dozei, atunci când se doreşte o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenţie chirurgicală).

IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- Hipersensibilitate la orice medicamente antifungice imidazolice;
- Nivelurile enzimelor hepatice anterioare tratamentului sunt de peste 2 ori limita superioară a valorilor normale;
- Sarcină (efect teratogen);
- Alăptare;
- Prelungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacţiona şi pot cauza reacţii adverse cu potenţial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului)

V. Atenţionări şi precauţii speciale (vezi şi rezumatul caracteristicilor produsului)

- Monitorizarea funcţiei hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.
- Monitorizarea funcţiei suprarenale - insuficienţa suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condiţiile unei deficienţe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenţie chirurgicală sau infecţie); şi/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienţii trataţi cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituţie cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienţii trataţi cu blocare-substituţie)
- Monitorizarea intervalului QTc
- Contracepţie - femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepţie eficientă.
- Aciditate gastrică scăzută -absorbţia este afectată în condiţii de aciditate gastrică scăzută.
- Potenţială interacţiune cu alte medicamente, datorită metabolizării ketoconazolului în principal prin CYP3A4 (administrarea concomitentă cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 poate scădea biodisponibilitatea ketoconazolului). O trecere în revistă a medicamentelor concomitente trebuie efectuată la iniţierea tratamentului cu ketoconazol, deoarece ketoconazolul este un inhibitor puternic cunoscut al CYP3A4. Ketoconazolul este, de asemenea, un inhibitor puternic al P-gp (glicoproteina de permeabilitate), putând creşte expunerea pacienţilor la medicamente care sunt substraturi ale P-gp.
- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinaţia poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.
- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinaţia poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienţi cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.
- Consumul de alcool trebuie evitat
- Atenţionare cu privire la excipienţi - lactoză pentru pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Monitorizarea funcţiei suprarenale

- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic şi/sau salivar şi/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la iniţierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar şi/sau de cortizol plasmatic depăşesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- După ce nivelurile de cortizol liber urinar/cortizol seric/plasmatic sunt normalizate sau apropiate de valoarea ţintă şi este stabilită doza eficace de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3 - 6 luni.
- Toţi pacienţii trebuie monitorizaţi şi informaţi asupra semnelor şi simptomelor asociate cu hipocortizolismul. Dacă acestea apar trebuie măsurat cortizolul plasmatic/seric iar dacă valorile sunt reduse, tratamentul cu ketoconazol trebuie întrerupt temporar sau doza trebuie redusă şi, dacă este necesar, trebuie iniţiată substituţia cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.

2. Monitorizarea funcţiei hepatice

- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline şi bilirubinei trebuie efectuată:
• săptămânal timp de o lună după iniţierea tratamentului
• apoi lunar timp de 6 luni
• săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.

În cazul unei creşteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcţionale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puţin 200 mg.

3. Monitorizarea intervalului QTc

- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului
- Ulterior, conform indicaţiilor clinice.
- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creştere a intervalului QTc, se recomandă monitorizarea prin EKG.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Lipsa normalizării cortizolului liber urinar/cortizolului seric după 1 lună de doza maximă de 1200 mg/zi
- În cazul unei creşteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat şi nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

VIII. Prescriptori

Tratamentul trebuie iniţiat de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat şi de medicul endocrinolog din teritoriu.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

Definiţia afecţiunii

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

I. Indicaţie terapeutică

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

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în managementul pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale ale tratamentului cu risdiplam.

Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii.

II.A. Criterii de includere în tratament

Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2 şi Tip 3

a. Obiectivele tratamentului

Creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătăţirea/menţinerea funcţiei motorii, dobândirea achiziţiilor motorii şi ameliorarea funcţiei respiratorii, (evitarea ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente).

b. Criterii de iniţiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam pacienţii simptomatici cu AMS tip 1, 2 sau 3 sau presimptomatici care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

• confirmarea genetica a bolii prin prezenţa unei mutaţii (deleţii) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.

• existenţa unui număr între 1 şi 4 copii ale genei SMN2

• existenţa acordului informat al pacientului/reprezentanţilor lui legali

SAU UNUL DINTRE

• pacienţi simptomatici/presimptomatici care au fost deja iniţiaţi pe tratamentul cu risdiplam în alte centre şi doresc să îl continue (de exemplu în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultimă instanţă).

• pacienţi care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, reacţii adverse, condiţii anatomice dificile). Pacienţii care îndeplinesc criteriile de iniţiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam la ~ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.

II.B. Criterii de excludere

Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situaţii:

• pacienţi cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.

• pacienţi care în momentul iniţierii necesită ventilaţie asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilaţie continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) şi nu au fost iniţiaţi în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanţă.

• hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• pacienţi care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen care nu a fost întrerupt din motive medicale.

III. Tratament

Risdiplam este un modificator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutaţiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.

Deficitul de proteină SMN funcţională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori şi slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

Doze şi algoritm de administrare

Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcţie de vârstă şi greutatea corporală.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră, în fiecare zi.

Schema de administrare în funcţie de vârstă şi greutatea corporală

Vârsta şi greutatea corporală Doza zilnică recomandată

Vârsta*) şi greutatea corporală	Doza zilnică recomandată
Nou-născuţi şi sugari < 2 luni**)	0,15 mg/kg
Vârsta de 2 luni până la < 2 ani	0,20 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (< 20 kg)	0,25 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (≥ 20 kg)	5 mg

*) Vârsta corectată pentru nou-născuţii prematuri.

**) Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou-născuţii cu vârsta mai mică de 16 zile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Înainte de eliberarea din circuitul medical, **risdiplam trebuie reconstituit** de către un farmacist. Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijeşte despre modul în care se pregăteşte doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptaţi, risdiplam trebuie administrat după alăptare.

Risdiplam **nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.**

Risdiplam trebuie administrat **imediat după ce a fost extras în seringa pentru administrare orală**.

Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală şi pregătită o nouă doză.

Dacă soluţia de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă şi săpun.

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghiţit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiţi şi are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă in situ, risdiplam poate fi administrat prin tubul respectiv. **După administrarea risdiplam, tubul trebuie clătit cu apă.**

Ajustarea dozei administrate

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puţin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă şi se va administra următoarea doză, la ora programată obişnuită din ziua următoare.

Dacă o doză nu este înghiţită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de risdiplam, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă. Doza următoare trebuie administrată la ora programată obişnuită.

Vârstnici

Pe baza datelor limitate provenite de la subiecţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, nu este necesară ajustarea

dozei la pacienţii vârstnici.

Insuficienţă renală

Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienţi. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu au fost investigaţi şi pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.

Sugari

Utilizarea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni a fost susţinută de datele de farmacocinetică şi siguranţă provenite de la copii cu vârsta de 16 zile şi peste.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou-născuţii cu vârsta mai mică de 16 zile

Notă: Pacienţii trataţi cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declaraţiei de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (lista excipienţilor se regăseşte în rezumatul caracteristicilor produsului).

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Potenţială toxicitate embrio-fetală

În studiile efectuate la animale a fost observată apariţia toxicităţii embrio-fetale. Pacienţii cu potenţial reproductiv trebuie informaţi cu privire la riscuri şi trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului şi timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex feminin, şi 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex masculin. înainte de iniţierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezenţa sarcinii la pacientele cu potenţial fertil.

Efecte potenţiale asupra fertilităţii masculine

Având în vedere observaţiile din studiile pe animale, pacienţii de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului şi timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. înainte de a se iniţia tratamentul, trebuie purtată o discuţie despre strategiile de prezervare a fertilităţii cu pacienţii de sex masculin având potenţial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilităţii masculine nu au fost investigate la om.

Toxicitate retiniană

Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranţă nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienţii cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanţa clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.

Utilizarea cu terapie genică pentru AMS

Eficacitatea tratamentului cu risdiplam, atunci când este utilizat la pacienţii cărora li s-a administrat anterior terapie genică SMN1, nu a fost încă stabilit.

Pe baza analizei primare a studiului JEWELFISH, profilul de siguranţă al Evrysdi în tratamentul pacienţilor cu AMS, trataţi anterior, cu alte terapii modificatoare de boala cărora li s-a administrat Evrsydi timp de până la 59 de luni (inclusiv cei trataţi anterior cu nusinersen [n = 76] sau cu onasemnogen abeparvovec [n = 14]) este în concordanţă cu profilul de siguranţă la pacienţii trataţi doar cu Evrysdi.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

VI.I. Monitorizarea pacientului

A. Pacienţi cu AMS Tip 1

Monitorizarea evoluţiei se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au iniţiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluările motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fişei Iniţiale şi Fişei de follow-up.

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii,
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO),
- respiraţie paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU.

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare "cough-assist.": DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă,
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie,
- VSH, proteina C reactivă.

B. Pacienţi cu AMS tip 2 sau 3

Monitorizarea evoluţiei se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au iniţiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluări motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanţa exprimată în metri obţinută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

1. Date generale:

- data apariţiei simptomelor.
- data diagnosticului.
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătăţii.
- date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creştere (WHO) - pacienţii pediatrici.
- scolioză: DA/NU.
- retracţii musculare: DA (şi localizare)/NU.

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă.

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
- VSH, proteina C reactivă.

VI.II. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului

A. Pacienţi care nu au achiziţionat poziţia şezând fără sprijin:

a. Evaluarea funcţiei musculare

- în vederea stabilirii eficacităţii tratamentului: se va face la 12 luni şi apoi la 24 luni de la începerea terapiei**.**

Pacienţii pediatrici (< 18 ani):

- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) (ex. susţine capul da/nu, stă în poziţie şezând da/nu; se deplasează da/nu).
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

Pacienţii adulţi:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcţiei respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

B. Pacienţi care au achiziţionat poziţia şezând fără sprijin sau pacienţii ambulanţi

a. Evaluarea funcţiei musculare:

- în vederea stabilirii eficacităţii tratamentului: se va face la 24 luni de la începerea terapiei**.**
- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- distanţa exprimată în metri obţinută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6 MWT).
- numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcţiei respiratorii:

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.
- spirometria (≥ 5 ani)/PCF: FVC şi FEV1.

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
- necesitatea internărilor pentru infecţii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

VII.A. Generale:

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.

Lipsa complianţei la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, întârzierea cu mai mult de 30 zile la programările de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepţia unor situaţii care pot fi documentate.

Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai doreşte administrarea tratamentului şi îşi retrage consimţământul.

VII.B. Specifice

Pacienţi cu AMS Tip 1

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

• Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers tarat, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.

• Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

Pacienţi cu AMS Tip 2 sau Tip 3

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

1) Se constata o scădere de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).

• La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă apare o scădere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri.

• La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă apare o scădere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilaţie, > 21 de zile consecutive continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către medici/kinetoterapeuţi cu experienţă în utilizarea lor.

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie care profesează în cadrul centrelor acreditate în derularea programului naţional pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24 - amiotrofia spinală.

Iniţierea tratamentului - în cazul pacienţilor minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienţii/părinţii (în cazul sugarilor şi al copiilor) să poată fi instruiţi şi supravegheaţi/susţinuţi în cursul primelor administrări de risdiplam.

1. Dosarul pacientului este realizat şi păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituţiei, recomandarea pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului şi evaluarea eligibilităţii.

2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienţii minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la iniţierea tratamentului şi a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialităţile neurologie pediatrică sau pediatrie.

3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienţii adulţi atât la iniţierea cât şi la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.

4. Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluţia bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.

5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

Centre acreditate în derularea programului naţional de boli rare - componenta P6.24 amiotrofia spinală:

Centre pentru pacienţii AMS pediatrici:

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Profesor Doctor Alexandru Obregia" - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu" Bucureşti - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică
- Centrul Naţional Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii "Dr. Nicolae Robănescu" Bucureşti
- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă pentru Copii Cluj-Napoca - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică

- Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Turcanu" Timişoara - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sfânta Maria" Iaşi - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică

Centre pentru pacienţii AMS adulţi:
- Institutul Clinic Fundeni - Secţia Clinică de Neurologie II
- Spitalul Clinic de Urgenţă "Prof. Dr. Agrippa Ionescu" Baloteşti - Secţia Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca - Secţia Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Târgu Mureş - Secţia Clinică de Neurologie I
- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Pius Brinzeu" Timişoara - Secţia Clinică Neurologie II
- Spitalul Clinic Căi Ferate - Secţia Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa - Secţia Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic de Urgenţă "Prof. Dr. Nicolae Obl" Iaşi - Secţia Clinică Neurologie I

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

A. Astm

I. Indicaţie terapeutică

Astmul care nu este controlat de administrarea unui tratament cu corticosteroid inhalator în doză medie-mare asociat cu un beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, şi care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.

II. Diagnosticul de astm

Diagnostic de astm conform Ghidului roman de management al astmului, Iniţiativei Globale pentru Astm (GINA) şi Ghidului Societăţii Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezenţa simptomelor de astm şi a minim unul dintre următoarele criterii:
- creşterea VEMS post-bronhodilatator (20 - 30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL şi minimum 12% din valoarea iniţială
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni
- fracţia de oxid de azot în aerul expirat (FENO) de minim 50 părţi per miliard
- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentraţia de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% faţă de valoarea iniţială)

Diagnosticul poate fi stabilit şi anterior, dacă există documentaţia aferentă.

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):
1. Vârsta peste 18 ani (adulţi)
2. Diagnostic de astm documentat anterior (vezi punctul II)
3. Management al astmului optimizat de către medicul specialist care să includă:

a) tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare, conform recomandărilor GINA (vezi punctul 2 din anexa nr 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 3 luni

b) tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant

c) managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);

4. Una sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, apărută după minimum 3 luni de tratament conform punctului 3a) de mai sus.

IV. Criterii de excludere:
1. Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi
2. Refuzul pacientului.
3. În cazul sarcinii şi alăptării există o contraindicaţie relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87 µg/5 µg/9 µg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcţie de eficacitate (reducerea dispneei şi a numărului de exacerbări) şi de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face iniţial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului şi ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puţin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenţei la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test şi Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr 1), frecvenţei şi severităţii exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare (prin spirometrie).

Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.

Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaţionale (Iniţiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obţinerii unui control bun al astmului, cu absenţa exacerbărilor în ultimul an, se poate cobori o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinaţie dublă CSI/BADLA în doze similare.

VII. Întreruperea tratamentului
1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacţiilor adverse sau a absenţei beneficiului.
3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaţionale de reducere a tratamentului în cazul obţinerii controlului astmului.

În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinaţie dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului şi apariţia exacerbărilor.

VIII. Contraindicaţii

Intoleranţa la oricare din componentele medicaţiei (substanţe active sau excipienţi)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este iniţiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie şi imunologie clinică sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

Anexa Nr. 1

1. Definiţii şi abrevieri

Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obişnuit, şi care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.

Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:
- cură de corticoterapie sistemică
- prezentare de urgenţă la UPU
- spitalizare de urgenţă

CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune
ACT = Asthma Control Test
ACQ = Asthma Control Questionnaire

2. Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori

Adulţi (> 18 ani)			
Medicament	Doza zilnică (mcg)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000

Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetonid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

3. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului

a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la scoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o dată pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5
3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2 - 3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator (de exemplu Salbutamol, Ventolin®, Seretide®, Berotec® sau Becotide®)?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Scorul este calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare dintre cele 5 întrebări, fiind astfel între 5 şi 25 de puncte. Un scor mai mic de 20 de puncte este considerat astm necontrolat.

b. Chestionarul de Control al Astmului (ACQ-6®)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-aţi trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori De puţine ori De câteva ori De multe ori De foarte multe ori Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-aţi trezit dimineaţa?	0 1 2 3 4 5 6	Nu am avut simptome Simptome foarte slabe Simptome slabe Simptome moderate Simptome destul de grave Simptome grave Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă aţi fost, în general, în activităţile dvs. din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc limitat/ă Foarte puţin limitat/ă Puţin limitat/ă Moderat limitat/ă Foarte limitat/ă Extrem de limitat/ă Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, cată lipsă de aer aţi simţit, în general, din cauza astmului?	0 1 2 3 4 5 6	Deloc Foarte puţină Puţină Moderată Destul de multă Multă Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi avut, în general, un hârâit în piept?	0 1 2 3 4 5 6	Niciodată Rareori Puţin timp O perioadă moderată de timp Mult timp Cea mai mare parte din timp Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalaţii cu bronhodilatator cu acţiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să răspundeţi la această întrebare, vă rugăm să cereţi ajutor)	0 1 2 3 4 5 6	Deloc 1 - 2 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 3 - 4 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 5 - 8 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 9 - 12 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 13 - 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile Mai mult de 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile

Scorul total este calculat prin media scorurilor individuale la cele 6 întrebări. Un scor mai mare sau egal cu 1,5 este considerat astm necontrolat.

B. BPOC

I. Indicaţie terapeutică

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

II. Diagnosticul

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncţie ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV postbronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezenţa a cel puţin unui factor de risc pentru apariţia BPOC: fumat de ţigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepţionale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit şi în absenţa unui factor de risc mai sus menţionat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absenţa criteriilor de astm ca boală dominantă

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie dublă: corticosteroid inhalator/beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune/beta2-agonist cu durată lungă de acţiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie dublă)
4. Tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):

a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10 - vezi punctul 2 din Anexa 2) sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului

b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

IV. Criterii de excludere

1. Intoleranţă la oricare din substanţele active sau la excipienţi
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii şi alăptării există o contraindicaţie relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu 87 µg/5µg/9µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcţie de eficacitate (reducerea dispneei şi a numărului de exacerbări) şi de efectele secundare.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face iniţial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului şi ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puţin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenţei la tratament, tehnicii inhalatorii, intensităţii simptomelor (în special dispneea), frecvenţei şi severităţii exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranţei la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, şi mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacţiilor adverse (de ex. apariţia pneumoniei sub tratament), sau a absenţei beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinaţie dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcţie de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei şi apariţia exacerbărilor.

VIII. Contraindicaţii

Intoleranţa la oricare din componentele medicaţiei (substanţe active sau excipienţi)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este iniţiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

Anexa Nr. 2

1. Definiţii şi abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită şi tratată, şi care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente şi limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene şi alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, şi modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbidităţile semnificative pot avea un impact asupra morbidităţii şi mortalităţii asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obişnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral şi/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgenţă la Unitatea de Primiri Urgenţe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică
CSI = corticosteroid inhalator
BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune
AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune
GLI = Global Lung Iniţiative, Iniţiativa Pulmonară Globală
mMRC = modified Medical Research Council
CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

2. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor în BPOC

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tuşesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIUM + BUDESONIDUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

I. Indicaţie terapeutică

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

II. Diagnosticul

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncţie ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV postbronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezenţa a cel puţin unui factor de risc pentru apariţia BPOC: fumat de ţigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepţionale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit şi în absenţa unui factor de risc mai sus menţionat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absenţa criteriilor de astm ca boală dominantă

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus,
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie dublă: corticosteroid inhalator/beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune/beta2-agonist cu durată lungă de acţiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie dublă)
4. Tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):

a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10, vezi punctul 2 din Anexa) sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului

b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinaţie CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

IV. Criterii de excludere

1. Intoleranţă la oricare din substanţele active sau la excipienţi
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii şi alăptării există o contraindicaţie relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Formoterolum + Glicopironium + Budesonidum 5 µg/7,2 µg/160 µg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcţie de eficacitate (reducerea dispneei şi a numărului de exacerbări) şi de efectele secundare.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face iniţial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului şi ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puţin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenţei la tratament, tehnicii inhalatorii, intensităţii simptomelor (în special dispneea), frecvenţei şi severităţii exacerbărilor şi a funcţiei pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranţei la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, şi mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacţiilor adverse (de ex. apariţia pneumoniei sub tratament), sau a absenţei beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinaţie dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcţie de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei şi apariţia exacerbărilor.

VIII. Contraindicaţii

Intoleranţa la oricare din componentele medicaţiei (substanţe active sau excipienţi)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este iniţiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă şi poate fi continuat şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

Anexa

1. Definiţii şi abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită şi tratată, şi care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente şi limitarea fluxului aerian.

Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene şi alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, şi modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditătile semnificative pot avea un impact asupra morbidităţii şi mortalităţii asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obişnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral şi/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgenţă la Unitatea de Primiri Urgenţe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acţiune

AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acţiune

GLI = Global Lung Iniţiative, Iniţiativa Pulmonară Globală

mMRC = modified Medical Research Council

CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

2. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respiraţie grea doar la efort mare
1	Am respiraţie grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alţi oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respiraţiei grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respiraţiei grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respiraţiei grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respiraţia grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respiraţie grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potriveşte cel mai bine situaţiei sale. Unii pacienţi folosesc diferiţi termeni pentru respiraţie grea: respiraţie îngreunată, respiraţie dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tuşesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreţii	
Nu am secreţii/mucus	0 1 2 3 4 5	Îmi simt pieptul foarte încărcat	
Nu îmi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obosesc atunci când urc o pantă sau urc scările	
Nu obosesc atunci când urc o pantă	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfăşurarea activităţilor	

sau urc scările		casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfăşurarea activităţilor	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiţiei mele	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiţiei mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA*)

*) Introdus prin O. nr. 3.322/909/2022 de la data de 4 noiembrie 2022.

Descrierea afecţiunii:

1. Hemofilia dobândită este o afecţiune care poate apărea spontan la pacienţii fără antecedente personale şi familiale pentru hemoragii.

În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.

Incidenţa estimată a hemofiliei dobândite este de aproximativ 1,5 - 2 cazuri la 1.000.000 de locuitori per an.

În cazul hemofiliei dobândite 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, postpartum):

- malignităţi, aproximativ 11,8%
- autoimunitate, aproximativ 11,6%
- sarcina, aproximativ 8,5%.
- 52% din cazuri sunt de natura idiopatica

Hemofilia dobândită este caracteristică adulţilor, rareori fiind prezenta la copii, vârsta mediană a pacienţilor fiind de 64 de ani.

2. Tabloul clinic:

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator.

Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta.

În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor.

Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare.

Evoluţia este gravă, aproximativ 80 - 90% dintre cazuri prezentând hemoragii grave (ameninţătoare de viaţă).

Rata mortalităţii pentru hemofilia dobândită este estimată a fi între 8 - 42%.

Conform convenţiilor internaţionale:

• un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU
• un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.

I. INDICAŢIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienţilor adulţi cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii faţă de factorul VIII.

II. CRITERII de INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

Pacienţi adulţi cu hemofilie dobândită determinată de anticorpii faţă de factorul VIII, cu episoade hemoragice în prezenţa unei anamneze hemofilice negative, cu titru de anticorpi inhibitori (high-responder sau low-responder).

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanţa activă susoctocog alfa sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: zaharoză, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, trometamol, clorhidrat de trometamol, citrat de sodiu, polisorbat 80;
- Reacţii alergice cunoscute la proteine de şoarece sau hamster;
- Pacienţii copii şi adolescenţi

IV. TRATAMENT

(doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

1. Doze

Doza, frecvenţa administrării şi durata tratamentului cu SUSOCTOCOG ALFA depind de localizarea, gradul şi severitatea episodului hemoragic, activitatea ţintă a factorului VIII şi de starea clinică a pacientului.

Numărul de unităţi de factor VIII administrate este exprimat în unităţi (U), care sunt derivate dintr-un standard intern care a fost calibrat cu standardul actual al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) pentru produsele conţinând factor VIII.

O unitate (U) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un l de plasmă umană normală.

Doza iniţială de SUSOCTOCOG ALFA recomandată este de 200 U per kilogram corp, administrat prin injecţie intravenoasă.

Doza iniţială necesară de SUSOCTOCOG ALFA pentru un pacient este calculată utilizând formula următoare:

DOZA INIŢIALĂ (U/kg) ÷ CONCENTRAŢIA MEDICAMENTULUI (U/flacon) × GREUTATE (kg) = NUMĂR DE FLACOANE

Exemplu pentru un pacient de 70 kg, numărul de flacoane necesare pentru doza iniţială va fi calculat astfel: **200 U/kg ÷ 500 U/flacon × 70 kg = 28 flacoane**

Doza şi frecvenţa de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activităţii factorului VIII (de menţinut în limitele recomandate) şi pe răspunsul clinic obţinut după cum urmează:

Tabel 1

a. Faza iniţială:

Tipul sângerării	Activitatea ţintă necesară de factor VIII (unităţi pe dl sau % din normal)	Doza iniţială (unităţi pe kg)	Doză ulterioară	Frecvenţa de administrare a dozelor ulterioare şi durata administrării
Hemoragie musculară superficială uşoară până la moderată/fără compromitere neurovasculară şi hemoragie articulară	> 50%	200	Dozele ulterioare se determină în funcţie de răspunsul clinic şi pentru a menţine activitatea ţintă necesară de factor VIII	Se repetă la interval de 4 - 12 ore, frecvenţa poate fi ajustată în funcţie de răspunsul clinic şi activitatea măsurată a factorului VIII
Hemoragie majoră moderată sau severă intramusculară, retroperitoneală, gastrointestinală, intracraniană	> 80%			

b. Faza de vindecare:
După ce se obţine răspunsul în privinţa hemoragiei, de obicei în primele 24 de ore, se continuă tratamentul cu Susoctocog Alfa cu o doză care menţine activitatea necesară de FVIII la 30 - 40% până când hemoragia este controlată.
Activitatea sanguină maximă a FVIII nu trebuie să depăşească 200%.
Durata tratamentului depinde de evaluarea clinică.
2. Mod de administrare
Susoctocog alfa este pentru administrare intravenoasă.
Tratamentul cu Susoctocog alfa trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul hemofiliei.
Medicamentul se administrează numai pacienţilor internaţi.
Este obligatorie supravegherea clinică a sângerării pacientului.
Volumul total de Susoctocog alfa reconstituit trebuie administrat cu o rată de 1 - 2 ml pe minut.

V. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:
Hipersensibilitate sau reacţiile alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi înţepături la locul injectării, frisoane, eritem facial, urticarie generalizată, cefalee, erupţii cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, nelinişte, tahicardie, senzaţie de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing), sunt posibile şi pot progresa spre anafilaxie severă (inclusiv şoc)
Pacienţii cu hemofilie dobândită pot dezvolta anticorpi inhibitori faţă de factorul VIII porcin.
Anticorpii inhibitori, inclusiv răspunsurile anamnestice, pot duce la o lipsă a eficacităţii.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:
Activitatea factorului VIII şi starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare şi la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa.
Activitatea factorului VIII se monitorizează înainte şi la 30 de minute după dozele ulterioare; consultaţi **Tabelul 1** din secţiunea **IV.1.a. Faza Iniţiala şi IV.1.b Faza de vindecare** pentru activitatea ţintă necesară de factor VIII recomandată.
Este recomandată utilizarea testului de coagulare monofazic pentru factorul VIII, aşa cum a fost utilizat în determinarea potenţei şi a ratei medii de recuperare a Susoctocog Alfa.
Doza şi frecvenţa de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activităţii factorului VIII (de menţinut în limitele recomandate) şi pe răspunsul clinic obţinut.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:
- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster.
- Apariţia anticorpilor inhibitori faţă de factorul VIII porcin şi lipsa eficacităţii.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:
Medici cu specialitatea hematologie sau medicină internă cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

Introducere
Scopul actualului protocol este de a prezenta indicaţia terapeutică a Lumasiranului la pacienţii cu hiperoxalurieprimară tip 1 din România, precum şi etapele necesare pentru iniţierea, ajustarea, monitorizarea şi oprirea tratamentului.
HIPEROXALURIA PRIMARĂ (HP) este o boală genetică rară, cronică debilitantă. HP este cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producţia exagerată de oxalat. Astfel, singura strategie de prevenţie primară este de a reduce producţia hepatică de oxalat. Oxalatul nu poate fi metabolizat şi este excretat în principal de către rinichi. Excreţia urinară excesivă de oxalat provoacă urolitiază recurentă, nefrocalcinoză, insuficienţă renală acută, infecţii de tract urinar, insuficienţă renală progresivă. Odată cu declinul ratei de filtrare glomerulare pacienţii dezvoltă **oxaloză sistemică**, afecţiune multiorganică care se asociază cu morbiditate şi mortalitate semnificative. Oxaloza sistemică rezultă din depozitarea sistemică a cristalelor de oxalat de calciu, care nu mai pot fi excretate de rinichii bolnavi, la nivelul altor organe precum ochi, inimă, vasele de sânge, măduva osoasă, nervi periferici, tiroidă, articulaţii şi oase. Manifestările clinice ale hiperoxaluriei primare sunt heterogene în funcţie de vârsta debutului bolii, tipul de prezentare, severitatea hiperoxaluriei, rata de progresie a insuficienţei renale. Astfel, prezentarea clinică variază de la nefrocalcinoză infantilă, incapacitatea de creştere şi de a lua în greutate, insuficienţă renală, în cazul copiilor, la litiază recurentă sau boală renală cronică în stadiul final în cazul adulţilor. Formele infantile şi cele apărute în copilărie sunt cele mai severe forme ale acestei afecţiuni. Conform datelor din literatura de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acestei boli: hiperoxaluria primară de tip 1, tip 2 şi tip 3, clasificarea efectuându-se în funcţie de enzima hepatică deficientă. Întrucât hiperoxaluria primară este cauzata de un defect enzimatic hepatic, tratamentul curativ poate fi reprezentat de transplantul dublu hepato-renal, cu riscurile asociate.
HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1(HP1) este o boală genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, determinată de existenţa unor **mutaţii în gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situaţii conform datelor din literatura de specialitate), care asociază **disfuncţia enzimei hepatice peroxizomale, alanin-glyoxylataminotransferază (AGT)**. Hiperoxaluria primară de tip1 este cel mai frecvent diagnosticată (70 - 80% dintre toate cazurile de HP), iar manifestările clinice sunt cele mai severe. Reducerea activităţii enzimei AGT sau absenţa acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatului în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat. Hiperproducţia hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de oxalat-monohidrat de calciu. Din cauza insolubilităţii oxalatului de calciu, se formează **calculi renali**, apare **nefrocalcinoza**, inflamaţie şi fibroză renală, cu insuficienţă renală progresivă. Reducerea funcţiei renale conduce la acumulare sistemică de oxalat de calciu, formarea de depozite extrarenale de oxalat, mai ales la nivelul cordului, pereţilor arteriali şi venoşi, oaselor, măduvei osoase etc. Nefrolitiaza şi oxaloza sistemică se pot manifesta încă din timpul primului an de viaţă. Cei mai mulţi pacienţi prezintă colici renale sau hematurie între vârstele de 2 şi 10 ani şi insuficienţă renală înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecţiune este responsabilă pentru 1% dintre cazurile de insuficienţă renală cronică terminală manifestată la copiii din Europa. Datele din literatura de specialitate atestă că peste 50% dintre pacienţii la care debutul simptomelor apare la vârsta adultă, prezintă insuficienţă renală în stadiu terminal în momentul diagnosticului HP1.
I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost - volum)
LUMASIRAN este indicat pentru **tratamentul hiperoxaluriei primare tip 1 (HP1) la toate categoriile de vârstă.**
II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu LUMASIRAN
II.1. Criterii de includere în tratament
1. Pacienţi din toate categoriile de vârstă, diagnosticaţi cu hiperoxalurie primară tip 1 (HP1) care au semnat declaraţie de consimţământ informat pentru tratamentul cu Lumasiran.
Tabloul clinic şi paraclinic al HP1
Hiperoxaluria primară de tip 1 trebuie suspectată în condiţiile existenţei următoarelor caracteristici clinice şi paraclinice:
A. Caracteristici clinice şi modificări imagistice:
• **Nefrolitiază recurentă.** Examinarea ultrasonografică renală evidenţiază adesea mai mulţi calculi radioopaci bilaterali (tomografia computerizată şi radiografia reno-vezicală pot demonstra aspecte similare).
• **Nefrocalcinoza.** La copiii mai mari sau la adulţi, cele mai afectate sunt regiunile cortico-medulare, în timp

ce sugarii este mai probabil să prezinte nefrocalcinoză difuză, cu puţini calculi sau fără calculi observabili.

• **Copil cu un prim calcul renal.**

• **Copil mai mic de 12 luni cu insuficienţă de dezvoltare** şi funcţie renală alterată

• **Boală cronică de rinichi sau insuficienţă renală în stadiu terminal la orice vârstă, cu antecedente de calculi renali sau nefrocalcinoză**

• **Litiază renală cu calculi compuşi exclusiv din oxalat-monohidrat de calciu**

• **Prezenţa cristalelor de oxalat în orice fluid sau ţesut biologic**

B. Modificări de laborator

• Excreţie urinară crescută de oxalat în mod persistent > 0,7 mmol/1,73 m^2/zi sau peste intervalul/intervalele de referinţă legate de vârstă.

• Concentraţie crescută de acid glicolic urinar (glicolat): apare la aproximativ 75% dintre cazurile de HP1.

• Concentraţie plasmatică crescută de oxalat. Persoanele cu HP1 şi funcţie renală normală au de obicei valori normale sau uşor crescute. Valorile substanţial crescute devin regulă atunci când rata de filtrare glomerulară este < 45 ml/min/1,73 m^2. Concentraţiile de oxalat în plasmă > 50 µmol/L sunt foarte sugestive pentru HP1.

C. Testarea genetică

• Vine în sprijinul confirmării diagnosticului clinic prin identificarea mutaţiilor genetice în **gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situaţii conform datelor din literatura de specialitate)

Algoritm de evaluare diagnostică al Hiperoxaluriei primare (adaptat după Edvardsson VO et al. Pediatr Nephrol 2013Pediatr Nephrol. 2013 Oct; 28(10): 1923 - 1942)

1. Boala cronică de rinichi este definită ca o rată de filtrare glomerulară mai mică de 50 ml/min/1,73 m^2 sau creatinina serică mai mare sau egală cu de două ori normalul pentru vârstă.

2. Ghidul nu abordează diagnosticul prenatal [121, 122].

3. Proporţia oxalat-creatinină în urină la copiii sănătoşi variază continuu în funcţie de vârstă.

4. Măsurătorile de oxalat în urină şi plasmă şi glicolaţi în urină pentru teste de diagnostic trebuie obţinute în timp ce pacientul nu primeşte suplimente de piridoxină sau vitamine.

5. Creşterea glicolatului în urină în prezenţa hiperoxaluriei este sugestivă, dar nu poate diagnostica hiperoxaluria primara de tip 1 (HP 1). Creşterea L-gliceratului în urină la un pacient cu hiperoxalurie sugerează HP de tip 2.

6. Raportul urinar oxalat-creatinină este mai mare la sugarii prematuri decât la sugarii la termen, mai ales atunci când primesc nutriţie parenterală care conţine aminoacizi. Raportul scade atunci când copiii prematuri primesc doar soluţii de glucoză şi electroliţi.

7. Când se suspectează o cantitate foarte mare de oxalat sau un nivel scăzut de calciu alimentar ca fiind cauza hiperoxaluriei, dieta trebuie corectată şi oxalatul din urină remăsurat pentru verificare.

8. În unele cazuri cu diagnostic clinic ferm de hiperoxalurie primara de tip 1 (HP 1), chiar daca este găsită o singură mutaţie, este posibil ca mutaţii de reglare sau intronice profunde sa fie cea doua mutaţie nedetectată. În astfel de cazuri, descoperirea unei singure mutaţii asociate bolii în contextul unui fenotip tipic susţine diagnosticul clinic de HP.

II.2. Criterii de excludere

Criteriile de excludere se aplica anterior iniţierii Lumasiranului.

1. Lipsa confirmării diagnosticului de HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1).

2. Contraindicaţii: hipersensibilitate severă la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

III. Tratamentul cu LUMASIRAN 189 mg/ml, soluţie injectabilă

Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent (small-interferingRNA) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca ţintă acidul ribonucleic mesager (mRNA) pentru gena hidroxi-acid oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite, prin intermediul interferenţei ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioxilat disponibilă, un substrat pentru producţia de oxalat. Rezultatul terapeutic este de reducere a concentraţiilor de oxalat din urină şi din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienţii cu HP1. Întrucât enzima GO se află în amonte faţă de **enzima alanin-glioxilat-aminotransferază deficitară**, care cauzează HP1, mecanismul de acţiune al Lumasiran este independent de mutaţia subiacentă a genei AGXT.

1. Compoziţia şi forma farmaceutica

Fiecare ml de soluţie conţine Lumasiran sodic echivalent a 189 mg Lumasiran.

Fiecare flacon conţine 94,5 mg Lumasiran.

Soluţie pentru injecţie subcutanată.

2. Posologie şi mod de administrare

• **Doza recomandată constă în 3 doze de încărcare administrate o dată pe lună, urmate de doze de întreţinere începând de la o lună după ultima doză de încărcare,** aşa cum este indicat în Tabelul 1.

• Schema terapeutică se stabileşte în funcţie de greutatea corporală. Doza administrată pacientului (în mg) şi volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează: Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată. Cantitatea totală (mg) împărţită la concentraţie (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

Greutate corporală	Doză de încărcare	Doză de întreţinere (începe la o lună după ultima doză de încărcare)
sub 10 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze	3 mg/kg o dată pe lună, începând la o lună după ultima doză de încărcare
între 10 kg şi sub 20 kg	6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	6 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial), începând la o lună după ultima doză de încărcare (luna 4 administrare, luna 5 pauza, luna 6 pauza, luna 7 administrare etc.)
20 kg şi mai mult	3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze (luna 1, luna 2, luna 3 administrare)	3 mg/kg o dată la 3 luni (trimestrial), începând la o lună după ultima doză de încărcare (luna 4 administrare, luna 5 pauza, luna 6 pauza, luna 7 administrare etc.)

• **Doză omisă**

Dacă o doză este administrată cu întârziere sau omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică cu administrare lunară sau trimestrială prescrisă trebuie reluată de la cea mai recentă doză administrată.

• **Mod de administrare:**

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluţie gata de utilizare, într-un flacon unidoză.

- Volumul necesar de LUMASIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcţie de greutate, aşa cum este indicat în Tabelul 1.

- Dacă doza este mai mare de 0,5 ml (94,5 mg), este necesar mai mult de un flacon.

- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecţie este de 1,5 ml. Dozele care depăşesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecţii multiple (doza totala împărţită în mod egal între

- seringi, fiecare injecţie conţinând aproximativ acelaşi volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecţiei.

• **Perioada de tratament**

Tratament cronic. Tratamentul continuă la pacienţii cu indicaţia terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimţământului.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

IV.1 Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost efectuate studii cu Lumasiran la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu creştere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală> 1,0 până la 1,5 × LSVN). Se recomandă prudenţă la tratarea pacienţilor cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) între 60 şi < 90 ml/min/1,73 m^2) sau moderată (RFGe între 30 şi 59 ml/min/1,73 m^2). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienţi cu insuficienţă renală severă (RFGe = 15 - 29 ml/min/1,73 m^2), boală renală în stadiu terminal (RFGe < 15 ml/min/1,73 m^2) sau cărora li se efectuează dializă. Monitorizarea siguranţei este justificată la tratarea pacienţilor cu insuficienţă renală severă sau în stadiu terminal.

Copii şi adolescenţi

La pacienţii cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudenţă la tratarea acestor pacienţi.

IV.2 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

• Nu au fost efectuate studii clinice privind interacţiunile medicamentoase. Studiile in vitro indică faptul că Lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu este de aşteptat ca Lumasiran să interfere cu enzimele CYP sau să moduleze activitatea transportorilor de medicamente.

• Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influenţat în mod semnificativ farmacodinamica sau farmacocinetica Lumasiran.

V. Reacţii adverse

Reacţia adversă raportată cel mai frecvent a fost reacţia la locul injectării (32%).

Informaţiile cu privire la reacţiile adverse asociate cu Lumasiran, care au fost obţinute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacţiile adverse sunt codificate ca termeni preferaţi (TP) în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme şi organe (ASO) Med DRA şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă. Frecvenţa reacţiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: Foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi< 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi< 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000).

Tabelul 2: Reacţii adverse

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Reacţie adversă	Frecvenţă
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale[a])	Foarte frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Reacţii la nivelul locului de injectare[b])	Foarte frecvente

[a]) Include dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal şi sensibilitate abdominală.

[b]) Includ reacţii la nivelul locului de injectare: eritem, dureri, prurit, tumefiere, disconfort, modificare a culorii pielii, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, induraţie, erupţie cutanată, echimoze, hematom şi exfoliere la nivelul locului de injectare.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

În monitorizarea tratamentului cu LUMASIRAN se urmăreşte ameliorarea/reducerea ratei de deteriorare a tabloului clinic al bolii prin parametrii biochimici.

• **Recomandări generale de monitorizare:**

Tip de monitorizare	Modalitate	Periodicitate
Generală	Anamneză Examen clinic complet	Iniţial şi la fiecare reevaluare
Analize de laborator	Probe de sânge: - Creatinină, RFGe, acid uric, uree, ionogramă, AST, ALT, bilirubină totală - Hemogramă	În mod regulat, frecvenţa depinzând de stadiul BCR sau de situaţia clinică
	Examen de urină: sumar, sediment, proteinurie/24h, urocultură	La fiecare evaluare
	Oxalat urinar din urina colectată 24 h, sau în cazul copiilor raport urinar oxalat/creatinină din spot de urină	La iniţierea tratamentului, ulterior la interval de 3 luni
	Alţi biomarkeri serici şi urinari în funcţie de stadiul bolii	
Imagistică	Ecografie abdomino-pelvină	Iniţial, la fiecare 6 luni şi în caz de necesitate
	CT abdomino-pelvin nativ	Iniţial, ulterior anual sau în caz de necesitate
	CT toracic pentru evaluarea calcificărilor cardiace, vasculare	Pentru pacienţii cu RFGe < 30 ml/min/1.73 m^2 şi ori de câte ori se consideră necesar
	Radiografii osoase	Pentru pacienţii cu RFGe < 30 ml/min/1.73 m^2 şi ori de câte ori se consideră necesar
	Ecografie cardiacă	Iniţial, ulterior în caz de necesitate
Examinare multidisciplinară	Evaluare urologică, cardiologică, hematologică, oftalmologică, endocrinologică, neurologică, etc. în funcţie de stadiul bolii şi datele clinice.	Atunci când RFGe < 30 ml/min/1.73 m^2 şi ori de câte ori se consideră necesar

Abrevieri: RFGe- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALTalanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; CT- tomografie computerizată

Se recomandă evaluarea INIŢIALĂ după primele 4 luni de tratament consecutiv, urmată de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.

• **Criterii de continuare a tratamentului**

1. Menţinerea consimţământului şi a complianţei la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiţii de siguranţă
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiţii de siguranţă.

• **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Se recomandă întreruperea tratamentului când raportul beneficiu clinic/risc este scăzut, (riscul de continuare a tratamentului fiind crescut sau beneficiul terapeutic clinic redus):

1. Lipsa de răspuns clinic şi biochimic la tratament **(concentraţia urinară de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcţie de suprafaţa corporală, RFGe, creatinina, albumina sau alţi biomarkeri disponibili)**
2. Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
3. Toxicitate semnificativă
4. Decizia medicului
5. Decizia pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, urologie, pediatrie şi genetică medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. Indicaţii terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TREPULMIX®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare cronice tromboembolice (HTAPCT) la pacienţii adulţi cu clasă funcţională NYHA III sau IV, consideraţi inoperabili sau cu HTAPCT recurentă sau persistentă postoperator (trombendarterectomie), ca tratament asociat medicaţiilor vasodilatatoare orale precum stimulatori de guanilat-ciclază, antagonişti ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5)

II. Diagnostic

1. Diagnosticul de HTAPCT presupune:

a. prezenţa hipertensiunii pulmonare precapilare obiectivată prin cateterism cardiac drept (Presiunea medie în artera pulmonară > 20 mmHg, Presiunea capilară < 15 mmHg, Rezistenţa vasculară pulmonară >2 unităţi Wood.

b. Cel puţin 3 luni de anticoagulare permanentă eficientă

c. Confirmarea defectelor de perfuzie în circulaţia arterială pulmonară prin CT torace cu contrast sau scintigrafie pulmonară de perfuzie sau angiografie pulmonară convenţională

2. Pacienţii diagnosticaţi cu HTAPCT vor efectua un bilanţ paraclinic obligatoriu, necesar indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

a. radiografie toracică standard;

b. ECG;

c. ecografie cardiacă transtoracică;

d. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu confirmarea unora din următoarele modificări:

a. anomalii parcelare de perfuzie "în mozaic"

b. prezenţa de obstrucţii în arterele pulmonare centrale sau periferice, în special cu caracter cronic, de tip ocluzie, stenoză, web-uri, benzi, îngustări etc.

c. hipertrofia arterelor bronşice

e. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac/indice cardiac şi rezistenţe vasculare pulmonare; este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută - de preferat cu NO inhalator

f. explorare funcţională respiratorie prin spirometrie şi recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;

g. test de mers 6 minute;

h. SaO_2 în repaus şi la efort;

i. Testare BNP sau NTproBNP;

j. Alte investigaţii pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV şi hepatite virale)

3. Consult chirurgical

a. Trombendarterectomia pulmonară este tratamentul de elecţie în HTAPCT, fiind singura intervenţie ce poate asigura vindecarea. Astfel, după stabilirea diagnosticului de HTAPCT, pacienţii necesită opinie chirurgicală privind indicaţia de dezobstrucţie prin trombendarterectomie într-un centru cu experienţă din România sau din străinătate, fiind evaluate severitatea HTP, localizarea obstrucţiilor, comorbiditităţile, cât şi dorinţa pacientului.

b. Dilatarea prin angioplastie pulmonară cu balon poate fi oferită pacienţilor cu HTAPCT fără indicaţie chirurgicală, în măsura disponibilităţii unui centru cu experienţă, însă de obicei această intervenţie se recomandă după iniţierea tratamentului vasodilatator pulmonar pentru scăderea rezistenţelor şi implicit al riscului de reacţii adverse.

III. Criterii de includere:

1. Etiologie: Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică
2. Severitate: Clasa funcţională NYHA III sau IV
3. Tratament vasodilatator: Pacienţi aflaţi deja în terapie vasodilatatoare simplă sau combinată incluzând antagonist de receptor de endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist de guanilat ciclază (AGC - riociguat)

IV. Criterii de excludere:

1. Pacienţi cu Hipertensiune arterială pulmonară (Grupul I al clasificării HTP). Pacienţii din acest grup vor putea primi treprostinil sc. (TRESUVI®)
2. Pacienţi cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
3. Pacienţi cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoţite de insuficienţă respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
4. Pacienţi aflaţi în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniţia tratamentul cu treprostinil sc.
5. Alergie, intoleranţă sau contraindicaţii la treprostinil sc.
6. Insuficienţă hepatică severă, clasa C clasificare Child Pugh

V. Tratament: doze şi monitorizare

1. Medicaţia se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcţie de doza necesara, greutatea pacientului (pentru pacienţii cu IMC > 30 kg/m^2 se va considera greutatea ideală) şi concentraţia flaconului folosit (TREPULMIX 2,5 gm/ml, TREPULMIX 5mg/dl sau TREPULMIX 10mg/ml).

2. Toţi pacienţii trebuie instruiţi (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii şi conectorilor). Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucţiilor şi alte setări de alarmă ale pompei, dar şi detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgenţă, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie o pompă de rezervă şi seturi pentru administrare subcutanată pentru situaţiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.

3. Treprostinil sc. va fi iniţiat în centre cu experienţă în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienţi spitalizaţi, în servicii cu acces la terapie intensivă.

4. Iniţierea tratamentului cu treprostinil sc. (TREPULMIX):

a. Doza iniţială recomandată este de 1,25 ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625 ng/kgc/min în situaţii particulare (insuficienţă renală, insuficienţă hepatică moderată, vârstnici, etc.)

b. Doza va fi crescută treptat astfel:

i. cu maxim 1,25 ng/kgc/min săptămânal primele 4 săptămâni

ii. ulterior cu maxim 2,5 ng/kgc/min săptămânal, în funcţie de beneficiul obţinut şi de toleranţa pacientului, cu urmărirea reacţiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greaţă, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;

c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.

5. Doza de întreţinere
a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim
6. Întreruperi temporare
a. După oprirea medicaţiei de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeaşi doză
b. După oprirea medicaţiei de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza iniţială, ulterior creştere progresivă, sub supraveghere medicală
c. După oprirea medicaţiei timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală
7. Situaţii speciale
a. La pacienţii sub tratament cu treprostinil sc. iniţierea oprirea medicaţiei cu inhibitori ai CYP2C8 va necesita ajustarea dozei
b. Insuficienţa hepatică uşoara sau moderată (Child Pugh A, B) cât şi insuficienţa renală, necesita o atenţie specială, poate necesita iniţierea cu doza redusă cât şi creşterea cu paliere reduse
c. Hipotensiune sistemică, TA sistolic < 90 mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei
8. Oprirea tratamentului cu treprostinil
a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil
b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranţei sau a complianţei foarte scăzute
c. Decizia medicului de oprire a tratamentului după trombendarterectomie cu succes sau transplant pulmonar.
d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicaţie vasodilatatorie
9. Contraindicaţii
a. Insuficienţa hepatică severă (Child Pugh C)
b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienţi
c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncţie miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.
f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, Infarct miocardic survenit în ultimele şase luni.
g. Aritmii severe.
h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.
i. Administrarea concomitentă cu alţi prostanoizi

VI. Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi monitorizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmăreşte recomandările ghidurilor internaţionale şi va include evaluarea cel puţin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min şi BNP sau NTproBNP.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. Indicaţii terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Treprostinil subcutanat (TRESUVI®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, la pacienţii adulţi cu clasă funcţională NYHA III şi risc crescut de mortalitate, ca tratament asociat medicaţiilor vasodilatatoare orale precum antagonişti ai receptorilor endotelinei (ARE) şi/sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5).

II. Diagnostic

Pacienţii sunt diagnosticaţi cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale Societăţii Europene de Boli Respiratorii şi ale Societăţii Europene de Cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:
1. radiografie toracică standard;
2. ECG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. dozare BNP sau NTproBNP;
5. test de mers de 6 minute;
6. SpO_2 în repaus şi la efort;
7. explorare funcţională respiratorie prin spirometrie şi recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
8. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presionale pulmonare, în special presiunea arterială pulmonară medie (PAPm), presiunea capilară pulmonară (PCP), debit cardiac (DC)/indice cardiac (IC) şi rezistenţe vasculare pulmonare (RVP). Este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută, de preferat cu NO inhalator. Hipertensiunea pulmonară precapilară este definită prin: PAPm > 20 mmHg, PCP < 15 mmHg, RVP > 2 unităţi Wood.
9. tomografie computerizată de torace cu substanţă de contrast pentru excluderea pacienţilor cu HTP cronică postembolică;
10. Alte investigaţii pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV şi hepatite virale)

III. Criterii de includere:

1. Etiologie:
a. HTAP idiopatică/familială
b. HTAP asociată colagenozelor
c. HTAP persistentă la pacienţi cu malformaţii cardiace congenitale simple, şunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Grupe de risc:
a. La evaluarea iniţială, la diagnostic - pacienţi cu risc înalt de mortalitate la un an (> 20% conform ghidului european de hipertensiune pulmonară 2022), cu îndeplinirea unora din parametrii următori:
i. Parametri clinici: semne clinice de insuficienţă cardiacă dreaptă, agravare rapidă, sincope recurente, NYHA IV
ii. Parametri funcţionali: TM 6 m < 165 m, BNP > 800 ng/L sau NTproBNP >1100 ng/L
iii. Parametri ecocardiografici: aria AD > 26 cm^2, TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg
iv. Parametri de cateterism cardiac: presiunea AD > 14 mmHg, Index cardiac < 2,0 L/min/m^2, SvO_2 < 60%
b. La evaluarea de monitorizare, la pacient deja aflat sub terapie vasodilatatoare orală de cel puţin 3 luni (inhibitori fosfodiesterază 5, antagonişti ai receptorilor de endotelină, stimulatori solubili de guanilat ciclază, agonişti de receptor IP) ce prezintă risc intermediar sau crescut (conform ghid european de hipertensiune pulmonara 2022):
i. Parametri clinici: NYHA III sau IV
ii. Parametri funcţionali: TM 6 m < 320 m, BNP > 200 ng/L sau NTproBNP > 650 ng/L
3. Tratament vasodilatator:
a. Pacienţi aflaţi deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist de receptor de endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan) şi un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
b. Pacienţi aflaţi în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5/AGC şi cu intoleranţă medicală la cealaltă clasă de vasodilatator pulmonar, respectiv pacienţi fără tratament vasodilatator şi cu intoleranţă medicală la ambele clase de vasodilatatoare pulmonare (ARE şi IPDE5/AGC)
c. Pacienţii aflaţi sub tratament cu agonişti de receptor IP (selexipag) vor necesita oprirea medicaţiei anterior iniţierii treprostinil sc.

IV. Criterii de excludere:

1. Pacienţi cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienţi cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoţite de insuficienţă respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienţi cu HTP cronică postembolică - vor putea primi treprostinil sc (TREPULMIX®)
4. Pacienţi aflaţi în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniţia tratamentul cu treprostinil sc.
5. Alergie, intoleranţă sau contraindicaţii la treprostinil sc.
6. Insuficienţă hepatică severă, ciroză clasa C Child-Pugh

V. Tratament: doze şi monitorizare

1. Medicaţia se administrează continuu, la nivel subcutanat (abdomen, coapsă), prin intermediul unei pompe; dozele se calculează în ng/kgc/min, iar debitul de administrare se calculează în funcţie de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienţii cu IMC > 30 kg/m^2 se va considera greutatea ideală) şi concentraţia flaconului folosit (TRESUVI® 2,5 mg/ml sau TRESUVI® 5 mg/ml).
2. Toţi pacienţii trebuie instruiţi (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii şi conectorilor). Pacienţii trebuie să primească instrucţiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucţiilor şi alte setări de alarmă ale pompei, dar şi detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgenţă, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie o pompă de rezervă şi seturi pentru administrare subcutanată pentru situaţiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.
3. Treprostinil sc. va fi iniţiat în centre cu experienţă în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienţi spitalizaţi, în servicii cu acces la terapie intensivă.
4. Iniţierea tratamentului cu treprostinil sc. (TRESUVI®):

a. Doza iniţială recomandată este de 1,25 ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625 ng/kgc/min în situaţii particulare (insuficienţă renală, insuficienţă hepatică moderată, vârstnici, etc.)

b. Doza va fi crescută treptat astfel:

i. cu maxim 1,25 ng/kgc/min săptămânal în primele 4 săptămâni

ii. Ulterior cu maxim 2,5 ng/kgc/min săptămânal, în funcţie de beneficiul obţinut şi de toleranţa pacientului, cu urmărirea reacţiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greaţă, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului;

c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.

5. Doza de întreţinere

a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim

6. Întreruperi temporare

a. După oprirea medicaţiei de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeaşi doză

b. După oprirea medicaţiei de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza iniţială, ulterior cu creştere progresivă, sub supraveghere medicală

c. După oprirea medicaţiei timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală

7. Situaţii speciale

a. La pacienţii sub tratament cu treprostinil sc. iniţierea sau oprirea medicaţiei cu inhibitori ai CYP2C8 vor necesita ajustarea dozei de treprostinil.

b. Insuficienţa hepatică uşoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât şi insuficienţa renală, necesita o atenţie specială şi pot impune iniţierea cu doza redusă cât şi creşterea cu paliere reduse

c. Hipotensiunea sistemică, TA sistolic < 90 mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei

8. Oprirea tratamentului cu treprostinil

a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostinil

b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostinil în cazul intoleranţei sau a complianţei foarte scăzute

c. Decizia medicului curant de oprire după transplant pulmonar

d. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o alta medicaţie vasodilatatorie

9. Contraindicaţii

a. Insuficienţa hepatică severă (Child Pugh C)

b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienţi

c. Boala pulmonară veno-ocluzivă

d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.

e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncţie miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiunea arterială pulmonară.

f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, infarct miocardic survenit în ultimele şase luni.

g. Aritmii severe.

h. Evenimente vasculare cerebrale (de exemplu, accident ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral) survenite în ultimele trei luni.

i. Administrarea concomitentă cu alţi prostanoizi

VI. Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi monitorizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmăreşte recomandările ghidurilor internaţionale şi va include evaluarea cel puţin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min şi BNP sau NTproBNP.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 328 cod (B06AC04): DCI CONESTAT ALFA*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. Indicaţii terapeutice

Conestat alfa este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani sau mai mari) cu angioedem ereditar (AEE) cauzat de deficitul de C1-inhibitor esterază.

Conestat alfa este analogul recombinant al inhibitorului uman al C1-esterazei (rhC1-INH) produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în laptele iepurilor transgenici.

Activitatea unei unităţi de conestat alfa este definită drept echivalentul activităţii de inhibare a C1- esterazei prezente în 1 ml de plasmă umană.

II. Definiţie

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă şi cu potenţial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficienţa de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 şi 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement şi de contact. În tipul 3 de AEE valorile de C1-inhibitor esterază (C1-INH) sunt normale. În această formă simptomele, identice cu cele din tipul 1 şi 2, sunt cauzate de mutaţiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului sau a kininogenului1. În unele cazuri etiologia rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente şi obstrucţie 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 şi risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienţilor netrataţi cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil şi au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2 - 4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2 - 8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

III. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii şi este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutaţii de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie şi/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greţuri, vărsături şi/sau diaree şi/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 şi C1-INH dozare proteică şi/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1şi 2. În forma cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică.

IV. Criterii de includere în tratament

În tratamentul cu conestat alfa pot fi incluşi pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii (cu vârsta de 2 ani şi peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE şi înregistraţi la Centrul de Expertiză de AEE. Iniţierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

Conestat alfa este derivat din laptele iepurilor transgenici şi conţine urme de proteine de iepure. Înainte de iniţierea tratamentului cu conestat alfa, pacienţii trebuie să fie chestionaţi referitor la expunerea anterioară la iepuri şi la semnele şi simptomele care ar putea să sugereze existenţa unei reacţii alergice.

V. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu conestat alfa pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţii produsului şi pacienţii cu alergie la proteinele de iepure.

Nu se recomandă utilizarea de conestat alfa în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepţia cazului în care medicul curant consideră că beneficiile sunt mai mari decât posibilele riscuri.

În rarele cazuri în care răspunsul la rhC1-INH nu este satisfăcător şi necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicaţiei.

Mod de administrare

Conestat alfa se prezintă sub formă de pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă, pentru utilizare intravenoasă. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Un flacon conţine 2100 unităţi de conestat alfa, echivalent după reconstituire cu 2100 unităţi per 14 ml sau cu o concentraţie de 150 unităţi/ml.

Conestat alfa se administrează prin injecţie intravenoasă lentă, în decurs de aproximativ 5 minute. Administrarea trebuie iniţiată sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul angioedemului ereditar.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu şi/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, şi să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Se recomandă notarea numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

Conestat alfa se va păstra la temperaturi de sub 25°C.

VI. Doze:

Dozele la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau mai mari:

A. greutate corporală < 84 kg: 50 U/kgc, administrat lent, intravenos.

Volumul care trebuie administrat se va calcula pe baza formulei de mai jos:

$$\text{Volum de administrat (ml)} = \frac{\text{greutate corporală (kg) ori 50 (U/kg)}}{\text{150 (U/ml)}} = \frac{\text{greutate corporală (kg)}}{3}$$

B. greutate corporală ≥ 84 kg - o injecţie intravenoasă a 4200 U (2 flacoane).

- În majoritatea cazurilor, o singură doză de Conestat alfa este suficientă pentru tratamentul unui episod acut de angioedem. În cazul unui răspuns clinic insuficient, se poate administra la discreţia medicului o doză suplimentară (50 U/kgc, până la 4200 U).

Nu trebuie să se administreze mai mult de două doze în decurs de 24 de ore.

Observaţie!

Pe tot parcursul tratamentului de prevenire al atacurilor precum şi în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziţie medicaţie de urgenţă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-inh derivat din plasmă sau recombinant) şi acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgenţă timp de 24 de ore datorită impredictibilităţii evoluţiei severităţii obstrucţiei. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

VII. Prescrierea şi monitorizarea tratamentului

Conestat alfa poate fi prescris de medicul în specialităţile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul cu conesat alfa pe prima reţetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri. Prescripţiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicaţiei în jurnalul pacientului şi numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei şi orei administrării, localizării atacului şi numărul lotului medicaţiei utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat şi reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 329 cod (C07AA05): DCI PROPRANOLOLUM (soluţie orală)*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

Tumori vasculare - generalităţi

Tumorile vasculare alături de malformaţiile vasculare fac parte dintr-un grup denumit anomalii vasculare.Tumorile vasculare cuprind hemangiomul congenital (H.C.), hemangiomul infantil (H.I.), hemangioendotelioame etc. Dintre malformaţiile vasculare amintim sindromul Sturge-Weber sau sindromul Klippel-Trenaunay. În cadrul tumorilor vasculare cea mai frecventă confuzie se face între hemangiomul infantil şi hemangiomul congenital.

Hemangiomul congenital este prezent de la naştere, este GLUT1 (-) şi are la bază un proces de vasculogeneză.Hemangioamele congenitale pot fi clasificate în rapid involutive (RICH), noninvolutive (NICH) sau overlap RICH/NICH.

Hemangiomul infantil apare după naştere,în general în primele luni de viaţă, este GLUT1 (+) şi are la bază un proces de angiogeneză. Reprezintă cea mai frecventă tumoră a copilăriei. Statisticile arată o prevalenţă de 2 - 5% a acestei afecţiuni pentru populaţia de 0 - 2 ani. Dintre aceştia se presupune că un procent de 10% ar putea dezvolta complicaţii.

Hemangiom infantil (H.I) - clasificare

Până în prezent nu s-a reuşit un consens privind o formulă oficială pentru clasificarea hemangiomului infantil. Acesta se apreciază în funcţie de localizare (cap, gât, trunchi, membre etc.), de distribuţia leziunilor (localizate sau segmentare) şi mai ales de tipul de leziune (superficial, profund sau combinat). Un alt aspect luat în considerare este numărul de leziuni. Se estimează că la un număr mai mare de 5 leziuni cutanate ar putea creşte riscul de a prezenta şi afectare viscerală, în acest caz (dar nu numai) fiind recomandate investigaţii suplimentare. În funcţie de toţi aceşti parametri se evaluează severitatea şi mai ales prognosticul bolii şi pe cale de consecinţă atitudinea terapeutică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situaţiile care ameninţă viaţa, când există un risc funcţional, de creştere sau de desfigurare permanentă şi în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare. Acesta poate fi utilizat ca monoterapie sau acolo unde este posibil în asociere cu terapia laser.

Diagnosticul pacienţilor cu H.I.

Diagnosticul de hemangiom infantil se pune pe baza anamnezei (momentul apariţiei leziunilor este foarte important) şi al examenului clinic. Se poate completa, la indicaţia medicului curant, cu o ecografie cutanată sau/şi de părţi moi şi un examen doppler.

Pentru iniţierea tratamentului cu Hemangiol (propranolol) este obligatorie efectuarea unui screening pentru depistarea şi evaluarea riscurilor asociate acestei terapii (anamneză completă cu istoric medical, examen clinic complet care să verifice eventualele afecţiuni asociate şi consult de interdisciplinar de specialitate acolo unde este cazul), părinţii trebuie corect şi complet informaţi iar medicul trebuie să ia decizia optimă în situaţia dată. Paraclinic se recomandă măsurarea T.A., a frecvenţei cardiace, glicemia, hemoleucograma şi

electroliţi (K). În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate:

• glicemia - propranololul poate determina sau agrava hipoglicemia mai ales în timpul unui repaus alimentar
• afecţiuni respiratorii - poate determina sau agrava un bronhospasm
• afecţiuni cardiovasculare - poate determina bradicardie sau hipotensiune. La prima administrare şi la creşterea dozei (dar nu numai) se monitorizează tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă la intervale de cel puţin o oră, minim două ore
• intervenţii chirurgicale care necesită anestezie generală - tratamentul trebuie întrerupt cu minim 48 de ore înaintea intervenţiei

Pentru monitorizarea se recomandă ca cel puţin la modificarea dozei pacientul să fie sub supravegherea medicului. Înainte de modificarea dozei medicul trebuie să facă o evaluare pe baza istoricului medical şi un examen clinic complet cu auscultaţia cardiacă şi pulmonară, măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenţei cardiace (cel puţin la o oră, minim două ore), a glicemiei şi a oricărei alte măsuri considerată necesară. Uneori pot apărea şi alte reacţii adverse cum ar fi somnolenţa, agitaţia, răcirea extremităţilor, infecţii, tulburări digestive sau modificări cutanate. O atenţie suplimentară trebuie acordată dacă sugarul sau mama (în cazul în care alăptează) primesc concomitent şi o altă terapie.

Tratamentul Hemangiomului infantil

Hemangiolul (Propranolol) (face obiectul unui contract cost volum) reprezintă opţiunea terapeutică medicamentoasă de elecţie pentru hemangiomul infantil. Este indicat în formele proliferative care necesită terapie sistemică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situaţiile care ameninţă viaţa, când există un risc funcţional, de creştere sau de desfigurare permanentă şi în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare şi/sau nu răspund la măsurile simple de îngrijire a leziunilor. tratamentul se iniţiază la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni - 5 luni (vârstă corectată).

Administrarea se face în felul următor:

1. 1 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze separate de 0,5 mg/kg
2. apoi 2 mg/kg/zi timp de o săptămână în două doze de 1 mg/kg
3. şi apoi 3 mg/kg/zi ca doză de întreţinere în două doze de 1,5 mg/kg

Cele două doze zilnice trebuie administrate dimineaţa respectiv seara cu un interval de timp minim de 9 ore între administrări. Administrarea se face în timpul mesei sau imediat după masă pentru a scădea riscul de hipoglicemie acolo unde ar exista. Administrarea se face pe cale orală, direct în cavitatea bucală a copilului, utilizând seringa gradată din flacon.

Cel puţin creşterea dozei trebuie făcută sub supraveghere medicală, de către medicul care a iniţiat tratamentul. Fiecare creştere a dozei trebuie gestionată şi monitorizată în aceleaşi condiţii ca la doza iniţială. Chiar şi când pacientul se află pe doza de întreţinere se recomandă monitorizarea clinică şi/sau paraclinică lunară a copilului.

Tratamentul trebuie administrat timp de 6 luni. Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei. În situaţia apariţiei unei recidive după întreruperea tratamentului, medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.

Criterii de includere în tratamentul cu Hemangiol (propranolol) a pacienţilor H.I.

• Sugari cu vârsta între 5 săptămâni şi 5 luni (vârstă corectată) la iniţierea tratamentului. În caz de recidivă după întreruperea tratamentului medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.
• Hemangiom infantil cu risc vital sau funcţional
• Hemangiom infantil cu risc de creştere, de cicatrizare sau de desfigurare permanentă
• Hemangiom infantil dureros, ulcerat, care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare şi/sau nu răspunde la măsurile simple de îngrijire a leziunilor

Criterii de excludere în tratamentul cu Hemangiol (propranolol) a pacienţilor H.I.

• Sugari cu vârsta sub 5 săptămâni
• Sugari prematuri care nu au atins 5 săptămâni vârstă corectată
• Sugari cu insuficienţă hepatică sau renală
• Sugari care primesc tratament cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
• Sugari alăptaţi, în cazul în care mama urmează tratamente cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
• Hipersensibilitate la propranolol sau la excipienţii produsului
• Astm bronşic sau bronhospasm în antecedente
• Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)
• Blocuri atrioventriculare de grad II sau III
• Bradicardie sub următoarele limite:

Vârsta	0 - 3 luni	3 - 6 luni	6 - 12 luni
Frecvenţa cardiac (bătăi/min)	100	90	80

• Tensiune arterială scăzută sub următoarele limite:

Vârsta	0 - 3 luni	3 - 6 luni	6 - 12 luni
Tensiunea arterial (mmHg)	65/45	70/50	80/55

• Şoc cardiogen
• Angina Prinzmetal
• Insuficienţă cardiacă necontrolată prin tratament
• Tulburări severe ale circulaţiei arteriale periferice (fenomenul Raynaud)
• Predispoziţie la hipoglicemie
• Feocromocitom

Consimţământul pentru tratament

Părinţii (tutorii legali) trebuie să fie informaţi în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar aceştia trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 2).

PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, chirurgie pediatrică, chirurgie cardiovasculară, hematologie. Se poate continua de către medicul de familie în dozele şi pe durata menţionată în scrisoarea medicală, după stabilirea dozei de întreţinere.

Anexa Nr. 1

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului

DATE GENERALE

Pacient:

Nume .....

Prenume .....

Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _

CNP: ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_

Adresă corespondenţă/telefon: .....

.....

Părinţii (Tutorii legali) au semnat declaraţia de consimţământ DA ☐ NU ☐

Anexaţi un exemplar DA ☐ NU ☐

Medic curant:

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Semnătura: Parafa:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii).

Afecţiune	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Insuficienţă hepatică			
Insuficienţă renală			
Astm bronşic sau bronhospasm în antecedente			
Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)			
Blocuri atrioventriculare de grad II sau III			
Bradicardie			
Tensiune arterială scăzută			
Şoc cardiogen			
Angina Prinzmetal			
Insuficienţă cardiacă Tulburări severe ale circulaţiei arteriale periferice (fenomenul Raynaud)			
Hipoglicemie sau predispoziţie la hipoglicemie			
Feocromocitom			
Intervenţii chirurgicale			
Afecţiuni cutanate			
Alte boli semnificative			

II. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

III. DOZA RECOMANDATĂ:

	Vizita 1	Vizita 2	Vizita 3
data-z,l,a			
mg/kg			
mg/zi			

IV. EVALUARE PARACLINICĂ:

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
Hemoleucograma			
VSH			
Glicemie[1])			
TGO			
TGP			
Uree			
Creatinină			
Potasiu			
Sodiu			
Tensiunea arterială[1])			
Frecvenţa cardiacă[1])			
Alte date de laborator semnificative			

[1]) Evaluări obligatorii la fiecare vizită.

Anexa Nr. 2

Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Subsemnaţii .....,
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmăm instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....
Data Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura şi parafa medicului

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. Indicaţia terapeutică(face obiectul unui contract cost volum)

1. în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), care nu au fost trataţi anterior cu un inhibitor de ALK

2. monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, trataţi anterior cu crizotinib

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de CPNMC confirmat histopatologic, în stadii avansate de boală

- Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de iniţierea tratamentului cu BRIGATINIB; este necesară efectuarea unei analize ALK valide pentru selectarea pacienţilor cu CPNMC pozitiv pentru ALK
- Fără tratament sistemic anterior specific pentru statusul ALK pozitiv pentru indicaţia 1 Tratament anterior cu crizotinib pentru indicaţia 2
- Funcţiile - medulară (hematogenă), hepatică şi renală adecvate în opinia medicului curant
- Status de performanţă ECOG trebuie să fie 0 sau 1

Nota. Pentru indicaţia 1 sunt eligibili şi pacienţii cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratate anterior sau netratate, inclusiv cu metastaze leptomeningeale, cu condiţia ca aceştia să fie stabili neurologic.

Pentru indicaţia 2 sunt eligibili şi pacienţii cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu condiţia ca aceştia să fie stabili neurologic şi să nu necesite creşterea dozei de corticosteroizi.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- sarcina
- meningită carcinomatoasă progresivă

IV. Doze. Mod administrare

Forma de prezentare: comprimate de 30 mg, 90 mg şi 180 mg.

Doza iniţială recomandată de brigatinib este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi. Pentru primele 28 de zile se utilizează pachetul de iniţiere (90 mg + 180 mg). Dacă administrarea brigatinib este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacţii adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi şi menţinut timp de 7 zile înainte de creşterea dozei până la doza tolerată anterior.

Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat.

Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă; poate fi administrat cu sau fără alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate creşte concentraţiile plasmatice de brigatinib şi trebuie evitat.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.

Ajustări ale dozei

Poate fi necesară întreruperea administrării şi/sau reducerea dozei, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală. Nivelurile de reducere a dozelor de brigatinib sunt prezentate în tabelul nr. 1 de mai jos (conform RCP produs).

Tabelul nr. 1

Doză	Niveluri de reducere a dozei		
	Prima	A doua	A treia
90 mg o dată pe zi (primele 7 zile)	reducere la 60 mg o dată pe zi	oprire definitivă	nu este cazul
180 mg o dată pe zi	reducere la 120 mg o dată pe zi	reducere la 90 mg o dată pe zi	reducere la 60 mg o dată pe zi

Administrarea brigatinib trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi.

Recomandările de modificare a dozei de brigatinib în funcţie de apariţia reacţiilor adverse sunt prezentate în detaliu în RCP-ul produsului.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Datele limitate privind siguranţa şi eficacitatea brigatinib la pacienţii cu vârsta 65 ani şi peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienţii cu vârsta peste 85 ani.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficienţă hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză iniţială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) ≥ 30 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/min) se recomandă o doză iniţială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonită (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână de tratament.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea brigatinib la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- Este necesar **un examen imagistic de înaltă performanţă** (CT sau PET-CT), efectuat cu maxim 4 - 5 săptămâni anterior începerii tratamentului, atât pentru confirmarea stadiului avansat de boală cât şi ca investigaţie de referinţă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.
- **Analize - hematologie şi biochimie**, precum şi eventuale **alte investigaţii funcţionale sau invazive**, care sunt necesare pentru evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului, precum şi pentru evidenţierea anumitor comorbidităţi care pot creste riscul pentru anumite efecte secundare (planul de investigaţii pentru aceste obiective va fi stabilit de către medicul curant, prescriptor).

Periodic:

- Pentru monitorizarea răspunsului la tratament **se va repeta examenul imagistic de înaltă performanţă** (computer tomograf - de rutina şi, mai rar, examen PET-CT), **la fiecare 2 - 6 luni.**
- Hematologia şi biochimia de rutină (în opinia medicului curant) **se vor repeta lunar** (cel puţin)
- Pot fi necesare investigaţii suplimentare pentru evaluarea riscului de a dezvolta anumite efecte secundare (examen oftalmologic, monitorizarea frecventa a tensiunii arteriale etc.)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brigatinibum

a) **Progresia bolii** - dovedită imagistic, poate fi criteriu pentru întreruperea tratamentului, dacă pacientul nu prezintă beneficiu clinic. **Tratamentul poate fi continuat**, în prezenţa progresiei radiologice, dacă în opinia medicului curant **există beneficii clinice** (menţinerea calităţii vieţii pacientului)

b) Efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv), **la latitudinea medicului curant**

c) Decizia medicului, explicata, înţeleasă şi acceptată de către pacient;

d) Dorinţa pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale şi de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 331 cod (L01EJ02): DCI FEDRATINIBUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienţii adulţi cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esenţială care nu au fost expuşi anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost trataţi cu ruxolitinib

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză posttrombocitemie esenţială care nu au fost expuşi anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost trataţi cu ruxolitinib

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

Sarcina

IV. Tratament

Tratamentul cu Fedratinib trebuie început şi monitorizat de către un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 400 mg o dată pe zi, administrare orală.

Modificări ale dozei trebuie luate în considerare în cazul utilizării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, toxicităţilor hematologice şi non-hematologice şi deficitului de tiamină.

Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Fedratinib trebuie redusă la 200 mg. Ulterior, în primele două săptămâni după oprirea administrării inhibitorului CYP3A4, trebuie crescută doza Fedratinib la 300 mg o dată pe zi şi apoi la 400 mg o dată pe zi, după cum este tolerată.

Pentru toxicităţi hematologice şi non-hematologice, de gradul 3 şi peste se întrerupe administrarea dozelor de Fedratinib până la remiterea la ≤ gradul 2, respectiv la ≤ gradul 1, sau la nivelul iniţial şi se reia apoi doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.

Administrarea dozei în funcţie de concentraţiile de tiamină:

Gestionarea concentraţiilor de tiamină şi tratamentul encefalopatiei Wernicke (EW)	Reducerea dozei
În cazul concentraţiilor de tiamină < intervalul normal (74 până la 222 nmol/l), dar ≥ 30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Fedratinib. Se administrează doze de 100 mg o dată pe zi, pe cale orală, până când concentraţiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*). Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentraţiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*).
În cazul concentraţiilor de tiamină < 30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Fedratinib. Se începe tratamentul cu tiamină parenterală la doze terapeutice până când concentraţiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*). Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentraţiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*).
În cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentraţiile de tiamină	Se opreşte tratamentul cu Fedratinib şi se administrează imediat tiamină parenterală la doze terapeutice.

*) Intervalul normal poate diferi în funcţie de metodele utilizate de laborator.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, următoarea doză programată trebuie luată în ziua următoare. Nu trebuie luate capsule suplimentare pentru a compensa doza uitată.

Mod de administrare

Se recomandă utilizarea profilactică a antiemeticelor conform practicii locale, în primele 8 săptămâni de tratament, şi continuată ulterior după cum este indicat clinic.

Administrarea Fedratinib împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidenţa evenimentelor de greaţă şi vărsături.

Tratamentul poate fi continuat atât timp cât pacienţii obţin beneficii clinice.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Pacienţii care urmează tratament cu ruxolitinib, înainte de începerea tratamentului cu Fedratinib, trebuie să reducă treptat şi să oprească ruxolitinib în conformitate cu informaţiile de prescriere a ruxolitinibului.

Începerea tratamentului cu Fedratinib nu este recomandată la **pacienţii cu un număr iniţial de trombocite sub 50 x 10^9/l.**

Tratamentul cu Fedratinib nu trebuie iniţiat la pacienţii cu **deficit de tiamină**, până când concentraţiile de tiamină nu sunt corectate.

Pentru **pacienţii cu insuficienţă renală** severă (clearance al creatininei [ClCr] 15 ml/min până la 29 ml/min, calculat prin metoda Cockcroft-Gault [C-G]), doza trebuie redusă la 200 mg. Nu se recomandă modificarea dozei iniţiale pentru pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată (ClCr 30 ml/min până la 89 ml/min, calculat prin metoda C-G). Din cauza creşterii potenţiale a expunerii, pacienţii cu insuficienţă renală moderată preexistentă pot necesita monitorizarea siguranţei cel puţin o dată pe săptămână şi, dacă este necesar, modificarea dozei pe baza reacţiilor adverse.

Farmacocinetica Fedratinib nu a fost evaluată la **pacienţii cu insuficienţă hepatică** severă. Utilizarea Fedratinib la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C sau bilirubină totală > 3 ori limita superioară a normalului (LSN) şi orice creştere aspartat aminotransferazei (AST) trebuie evitată. Nu este necesară nicio modificare a dozei iniţiale pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei la **pacienţii vârstnici** (cu vârsta > 65 de ani).

În studiile clinice, la doză de 400 mg Fedratinib, cele mai frecvente **reacţii adverse** hematologice, şi non-hematologice, au fost anemia şi trombocitopenia, respectiv diareea, greaţa şi vărsăturile. Cele mai frecvente reacţii adverse grave au fost anemia (2,5%) şi diareea (1,5%), iar oprirea definitivă a tratamentului din cauza unui eveniment advers, indiferent de cauzalitate, a avut loc la 24% din pacienţii cărora li s-a administrat Fedratinib 400 mg.

VI. Monitorizarea tratamentului

Testarea iniţială a concentraţiilor de tiamină (vitamina B1), hemoleucogramei complete, profilului hepatic, amilazei/lipazei, azotului ureic sanguin (BUN) şi a creatininei trebuie să se efectueze înainte de începerea tratamentului, periodic în timpul tratamentului şi conform indicaţiilor clinice.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

Se opreşte tratamentul cu Fedratinib la latitudinea medicului la recurenţa toxicităţii hematologice de gradul 4. De asemenea, se opreşte tratamentul în cazul reapariţiei unei creşteri de gradul 3 sau peste a ALT sau AST (alanin aminotransferazei), amilază/lipază sau bilirubină şi în cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentraţiile de tiamină.

Tratamentul trebuie oprit la pacienţii care nu pot tolera o doză de 200 mg Fedratinib o dată pe zi.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază de care medici din specialitatea hematologie şi se continuă de către medicii din specialitatea hematologie şi oncologie (după caz).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL) :

• Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL) netratate anterior care prezintă mutaţii şi pentru cei fără mutaţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.

• Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL) cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară, cu sau fără mutaţii.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL):

➢ ca tratament de primă linie:
• în monoterapie la pacienţii care prezintă mutaţii/deleţii;
• în monoterapie la pacienţii fără mutaţii/deleţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*);
• în asociere cu obinutuzumab la pacienţii care prezintă mutaţii/deleţii;
• în asociere cu obinutuzumab la pacienţii fără mutaţii/deleţii şi neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*).

*) inclusiv pacienţi cu status IGHV nemutat

➢ pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienţi care prezintă intoleranţă la inhibitori BTK

III. CRITERII DE EXCLUDERE
• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
• sarcină[1]);
• alăptarea;
• insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C.

[1]) Criteriu relativ de excludere, doar după o analiza atenta beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutininb

IV. TRATAMENT:
Forma de prezentare
Capsule,comprimate filmate, concentraţie 100 mg
Doze
monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, administrate oral.
Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.
Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.
Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:
- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile.
Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament.
Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 şi 2 (100 mg în ziua 1 şi 900 mg în ziua 2), 8 şi 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3 - 7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.
Mod de administrare
Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală.
Capsulele trebuie înghiţite întregi cu apă la aproximativ acelaşi moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbţia medicamentului în organism.
Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, la aproximativ acelaşi moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.
Ajustarea dozelor
• Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
• Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentul depăşesc riscurile şi aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariţia semnelor de toxicitate.
• Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).
Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacţiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacţii adverse*)
*) Reacţiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for
Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

Reacţie adversă	**Apariţia reacţiei adverse**	**Modificarea dozei** (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 Sau	Prima şi a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile iniţiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	A treia	Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile iniţiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg o dată pe zi.
Toxicităţi non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinib.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.
Particularităţi:
Limfocitoza ca efect farmacodinamic:
• după iniţierea tratamentului, la unii dintre pacienţii cu LLC trataţi cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
• această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.
Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:
• Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - nu trebuie administraţi concomitent cu acalabrutinib;
• În cazul unei intervenţii chirurgicale, trebuie analizate beneficiile şi riscurile întreruperii tratamentului cu acalabrutinib timp de cel puţin 3 zile înainte şi după intervenţie;
• Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
- testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
- la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice;
- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerelor cutanate şi sfătuiţi să se protejeze de expunerea la soare;
• La pacienţii care dezvoltă fibrilaţie atrială în timpul tratamentului cu acalabrutinib, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecţiuni tromboembolice. La pacienţii cu risc înalt de afecţiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante şi trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice decât acalabrutinib.
• Trebuie evitată utilizarea concomitentă a acalabrutinib capsule cu inhibitori ai pompei de protoni.
Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H2 (de exemplu, ranitidină sau famotidină).

În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puţin 2 ore. În cazul utilizării de antagonişti ai receptorilor histaminergici H2, acalabrutinib capsule trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.

• Femeile cu potenţial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu acalabrutinib.

• Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu acalabrutinib şi timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.

• Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentraţiile plasmatice de acalabrutinib.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ŞI PERIODICITATE)

• Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi infecţii, sângerare) sau non-hematologică;

• Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcţiei hepatice, renale, electroliţilor, EKG; efectuarea iniţial şi apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;

• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia febrei, neutropeniei şi infecţiilor şi trebuie instituită terapia antiinfecţioasă adecvată, după caz;

• Se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacienţilor care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament şi luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;

• Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului cutanat de tip non-melanom.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficienţa tratamentului cu acalabrutinib în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):

- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei, şi

- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:

• când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;

• când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;

• sarcină[2]).

[2]) După o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

• Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

• Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 333 cod (L01FX02): DCI GEMTUZUMAB OZOGAMICIN[*)]

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost volum):

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- în asociere cu daunorubicină (DNR) şi citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 15 ani şi peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepţia leucemiei promielocitare acute (LPA)

II. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţi cu vârsta de 15 ani şi peste, cu leucemie mieloidă acută, CD33 pozitiv.

III. Criterii de excludere din tratament:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (dextran 40, zahar, clorura de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic anhidru).

IV. Tratament:

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice şi într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrata pe durata a 2 ore. NU trebuie administrat sub formă de injecţie intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare.

DOZE:

Inducţie:

Doza recomandată de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este de 3 mg/m^2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg), administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Zilele 1, 4 şi 7, în asociere cu DNR 60 mg/m^2/zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 şi AraC 200 mg/m^2/zi, administrată prin perfuzie continuă, în Ziua 1 până în Ziua 7. Dacă este necesară o a doua inducţie, GEMTUZUMAB OZOGAMICIN nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua terapii de inducţie. Exclusiv DNR şi AraC trebuie administrate în timpul celui de-al doilea ciclu de inducţie, în următoarele doze recomandate: DNR 35 mg/m^2/zi în Zilele 1 şi 2, iar AraC 1 g/m^2 la interval de 12 ore, în Ziua 1 până în Ziua 3.

Consolidare:

Pentru pacienţii care prezintă remisie completă (RC) ca urmare a inducţiei, definită ca mai puţin de 5% blaşti într-o măduvă normocelulară şi un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de 1,0 × 10^9 celule/l, cu un număr de trombocite de 100 × 10^9/l sau mai mult în sângele periferic, în absenţa transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m^2 pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m^2 la interval de 12 ore, doza fiind administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, în Ziua 1 până în Ziua 4) şi cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN administrat intravenos (3 mg/m^2 per doză, administrare sub formă de perfuzie pe o perioadă de 2 ore, până la o doză maximă de un flacon de 5 mg în Ziua 1).

Ciclul de tratament	GEMTUZUMAB OZOGAMICIN	daunorubicina	citarabina
Inducţie	3 mg/m^2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Zilele 1, 4 şi 7	60 mg/m^2/zi în Ziua 1 până în Ziua 3	200 mg/m^2/zi în Ziua 1 până în Ziua 7
A 2a inducţie (dacă este necesar)	-	35 mg/m^2/zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m^2/la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 3
Ciclul de consolidare 1[a])	3 mg/m^2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m^2/zi în Ziua 1	1 g/m^2/la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4
Ciclul de consolidare 2[a])	3 mg/m^2 per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1	60 mg/m^2/zi în Ziua 1 până în Ziua 2	1 g/m^2/la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4

a. Pentru pacienţi care prezintă o remisiune completă (RC) după inducţie.

Modificările dozei de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Atenţionări:

La pacienţii trataţi cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN a fost raportată hepatotoxicitate, inclusiv insuficienţă hepatică care poate pune viaţa în pericol, uneori letală, şi boală hepatică venoocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SSO). La pacienţii cu BVO/SSO trebuie întreruptă administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN, iar pacienţii trebuie trataţi în conformitate cu practica medicală standard.

În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacţii legate de perfuzie, inclusiv anafilaxie. Se recomandă premedicaţia cu un corticosteroid, antihistaminic şi acetaminofen (sau paracetamol), cu 1 oră înainte de administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN. Perfuzia trebuie întreruptă imediat la pacienţii la care apar reacţii adverse severe, în special dispnee, bronhospasm sau hipotensiune arterială semnificativă clinic. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în mod serios la pacienţii care dezvoltă semne sau simptome de anafilaxie, inclusiv simptome respiratorii severe sau hipotensiune arterială semnificativă clinic.

VI. Prescriptori:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. INDICAŢIE TERAPEUTICA (face obiectul unui contract cost volum):

Mogamulizumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puţin o terapie sistemică

II. DIAGNOSTIC:

Diagnosticul şi clasificarea limfoamelor cutanate primare trebuie să se bazeze întotdeauna pe o combinaţie de date clinice, histologice, imunofenotipice şi genetice. În anumite cazuri, punerea în evidenţă a receptorilor celulelor T clonale sau identificarea modificărilor genetice de tip rearanjare a genelor pentru imunoglobuline în leziunea cutanată sau sângele periferic, pot fi valoroase pentru diagnostic. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice şi histopatologice rămân factorii decisivi cei mai importanţi pentru planificarea tratamentului. Limfoamele cutanate primare trebuie clasificate în funcţie de criteriile din clasificarea revizuită a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) din 2017.

În toate cazurile trebuie efectuată o stadializare adecvată pentru a exclude prezenţa unei boli extracutanate. Citometria în flux a probei din sângele periferic este de obicei recomandată în toate stadiile MF. Cu toate acestea, este discutabil dacă aceasta este justificată la pacienţii fără suspiciune de SS.

Tomografia computerizată (CT) şi/sau tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDGPET) sunt opţionale în stadiul incipient al MF.

Recomandări pentru evaluarea stadializării la pacienţii cu MF/SS - Limfoame cutanate primare: Ghidul ESMO de practică clinică

Examen fizic complet, inclusiv:

- Determinarea tipului de leziuni cutanate
- Identificarea tuturor adenopatiilor palpabile, în special a ganglionilor cu diametrul cel mai mare de 1,5 cm sau a celor fermi, cu contur neregulat, grupaţi sau ficşi.
- Identificarea oricăror organomegalii prezente

Biopsie cutanată

- Din zona cu induraţia cea mai mare dacă se prelevează o singură biopsie
- Examen histopatologic şi imunofenotipare de rutină
- Evaluarea rearanjării genetice a clonelor receptorilor celulelor T (TCR) (opţional)

Analize de sânge

- Hemoleucogramă completă cu analiză celulară diferenţială, teste ale funcţiei hepatice, LDH, teste complete de biochimie
- Rearanjările genei TCR şi corelaţia cu orice clonă de la nivel cutanat (opţional)
- Identificarea limfocitelor anormale fie prin numărarea celulelor Sézary cu determinarea numărului absolut de celule Sézary şi/sau prin citometrie în flux (inclusiv CD4+/CD7- sau CD4+/CD26-) (opţional)

Teste radiologice

- CT torace, abdomen şi pelvis; ± FDG-PET (opţional la pacienţii cu MF în stadiu incipient) Biopsia ganglionilor limfatici
- Biopsie excizională la pacienţii cu un ganglion limfatic cu diametrul de 1,5 cm şi/sau cu ganglioni fermi, cu contur neregulat, grupaţi sau ficşi
- Evaluări histologice, imunochimice şi de rearanjare a genei TCR de rutină

III. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienţi adulţi cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puţin o terapie sistemică
- Pacienţii cu MF sau SS în stadiul IB-IVB3 confirmate histologic, recidivate sau refractare
- Status de performanţă ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 sau 0 şi funcţie hematologică, hepatică şi renală adecvată
- Pacienţii trebuie testaţi pentru depistarea infecţiei cu virusul hepatitei B înainte de instituirea tratamentului cu mogamulizumab

IV. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Transformarea celulelor mari (large cell transformation, LCT)
- Status de performanţă ECOG >1
- Metastaze la nivelul sistemului nervos central, boli autoimune active, afecţiune intercurentă necontrolată semnificativă clinic şi istoric de transplant alogen

V. TRATAMENT:

DOZE:

Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de cel puţin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 şi 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în zilele 1 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Mogamulizumab trebuie administrat în interval de 2 zile faţă de ziua programată. Dacă o doză este omisă mai mult de 2 zile, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil, după care schema de tratament se reia cu administrarea dozelor respectând noile zile programate.

Pentru prima perfuzie cu mogamulizumab se recomandă pre-medicaţie cu un antipiretic şi un antihistaminic. Dacă apare o reacţie la perfuzie, administraţi pre-medicaţia şi pentru perfuziile ulterioare cu mogamulizumab

MODIFICAREA DOZEI:

În cazul unei erupţii cutanate tranzitorii (asociate cu medicamentul) de grad 2 sau 3 (moderată sau severă), tratamentul cu mogamulizumab trebuie întrerupt, iar erupţia cutanată trebuie tratată corespunzător până la ameliorarea la grad 1 sau mai puţin (severitate uşoară), moment în care tratamentul cu mogamulizumab poate fi reluat.

Administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă definitiv în cazul unei erupţii cutanate care pune viaţa pacientului în pericol (de gradul 4).

Perfuzia cu mogamulizumab trebuie întreruptă temporar în cazul reacţiilor uşoare până la moderate (gradele 1 - 3) asociate cu perfuzia, iar simptomele trebuie tratate. Viteza perfuziei trebuie redusă cu cel puţin 50% atunci când se reia perfuzia, după remisia simptomelor. Dacă reacţia apare din nou, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei.

Administrarea mogamulizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul unei reacţii asociate cu perfuzia care pune viaţa în pericol (de gradul 4)

DURATA TRATAMENTULUI:

Tratamentul cu mogamulizumab continuă până la progresia bolii sau apariţia unei toxicităţi inacceptabile

- Dacă pacientul prezintă răspuns global complet (RC), acesta poate continua tratamentul până apariţia unei toxicităţi inacceptabile sau până la progresia bolii, oricare dintre acestea survine mai întâi.
- Evaluările de eficacitate se vor baza pe răspunsul la tratament (răspuns parţial [RP] sau mai bun)
- Răspunsul global va fi evaluat pe baza răspunsurilor din fiecare compartiment (cutanat, sangvin, limfatic, visceral)

Scorul global compus

Scorul global	Definiţie	Cutanat	Ganglioni limfatici	Organe interne	Sânge
RC	Dispariţia completă a tuturor dovezilor clinice de prezenţă a bolii	RC	Toate categoriile prezintă RC/NI		
RP	Regresia bolii măsurabile	RC	RC/NI nu este prezent în toate categoriile şi nicio categorie nu prezintă BP		
		RP	Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul iniţial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, cel puţin una prezintă RC sau RP		
BS	Incapacitatea de a obţine RC, RP; fără BP	RP	Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul iniţial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, niciuna nu prezintă RC sau RP		
		BS	RC/NI, RP, BS prezente la oricare dintre categorii şi nicio categorie nu prezintă BP		
BP	Boală progresivă	Progresia bolii în orice categorie			
Recidivă	Reapariţia bolii la pacienţi cu RC anterior	Recidivă în orice categorie			

Abrevieri în tabel: BP = progresia bolii; BS = boală stabilă; NI = non-involved (fără implicare); RC = răspuns complet; RP = răspuns parţial.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Pacienţii cărora li se administrează mogamulizumab pot prezenta erupţii cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele pot fi severe şi/sau grave.

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru decelarea simptomelor sau a semnelor care sugerează sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) . Dacă apar aceste semne sau simptome, administrarea mogamulizumab trebuie întreruptă, iar tratamentul nu trebuie reluat decât dacă se exclude diagnosticul de SSJ sau NET, iar reacţia cutanată tranzitorie se remite până la gradul 1 sau mai puţin. Dacă apare SSJ/NET, trebuie să se administreze terapia medicamentoasă adecvată. La pacienţii trataţi cu mogamulizumab au fost observate reacţii acute asociate cu perfuzia. Reacţiile asociate cu perfuzia au fost preponderent de gravitate uşoară până la moderată, cu toate că au existat puţine raportări de reacţii severe (gradul 3). Cele mai multe reacţii asociate cu perfuzia apar în timpul primei perfuzii sau la scurt timp după aceasta (toate în interval de 24 de ore de la administrare), iar incidenţa scade pe parcursul tratamentelor ulterioare. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul perfuziei şi după aceasta. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă imediat şi definitiv şi trebuie să se administreze terapia medicamentoasă corespunzătoare.

Pacienţii cu MF sau SS trataţi cu mogamulizumab sunt expuşi unui risc crescut de infecţii grave şi/sau reactivare virală. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru identificarea semnelor şi simptomelor de infecţie şi trebuie trataţi prompt.

A fost raportat un risc mai mare de complicaţii după transplant dacă mogamulizumab este administrat cu puţin timp înainte de TCSH (într-un interval de aproximativ 50 de zile).

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienţii cărora li s-a administrat mogamulizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, prin teste de laborator şi teste clinice adecvate pentru evaluarea statusului electrolitic, ale hidratării şi ale funcţiei renale, în special în prima lună de tratament, în conformitate cu cele mai bune practici medicale.

Pacienţii care au factori de risc asociaţi cu boala cardiacă trebuie monitorizaţi şi trebuie luate măsuri de precauţie corespunzătoare.

VII PRESCRIPTORI:

Tratamentul trebuie instituit şi supravegheat de medici în specialitatea hematologie şi oncohematologie cu experienţă în tratamentul afecţiunilor oncologice şi trebuie administrat numai de profesionişti din domeniul sănătăţii, într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

I. Definiţia afecţiunii

Migrena este una dintre cele mai disabilitante boli neurologice la nivel mondial. Migrena se manifestă clinic ca atacuri recurente de cefalee cu o localizare hemicranică, asociată cu semne vegetative ce afectează calitatea vieţii pacienţilor.

La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoţită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă. Mai mult, o minoritate dintre cei afectaţi dezvoltă migrenă cronică, în care atacurile devin foarte frecvente.

Criteriile de diagnostic ale migrenei sunt definite de către ICHD-3 "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia 2018, 38 (1); 1- 211").

Migrena episodică (ME) se caracterizează prin dureri de cap care apar în mai puţin de 15 zile pe lună. **Migrena cronică (MC**) este definită ca "dureri de cap pe cel puţin 15 zile pe lună timp de cel puţin 3 luni, cu caracteristicile migrenei pe cel puţin 8 zile pe lună".

II. Indicaţia (face obiectul unui contract cost volum):

Galcanezumab este indicat pentru profilaxia migrenei la adulţii care au cel puţin 4 zile de migrenă pe lună.

III. Doze şi mod de administrare

Doza recomandată este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză iniţială.

Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a braţului sau în zona gluteală. După instruire, pacienţii îşi pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătăţii consideră că acest lucru este adecvat.

IV. Criterii de includere a pacienţilor în tratament

Pacienţi adulţi care au cel puţin 4 zile de migrenă pe lună

Conform recomandărilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacienţii cu migrenă episodică sau cronică, care au indicaţie de medicaţie de prevenţie se recomandă utilizarea anticorpilor monoclonali (mab) care vizează calcitonin gene related peptid (CGRP) anti-CGPR ca medicaţie de primă intenţie, clasă terapeutică din care face parte galcanezumab.

V. Criterii de excludere a pacienţilor din tratament

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii

Lipsa răspunsului la tratament

VI. Evaluarea tratamentului

Beneficiul terapeutic trebuie evaluat la 3 luni de la iniţierea tratamentului. Orice decizie de a continua tratamentul ar trebui luată individual, în funcţie de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea necesităţii de a continua tratamentul cu regularitate.

VII. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice

Dacă medicul curant consideră necesar tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fără întrerupere.

• În cazul pacienţilor cu migrenă care întrerup tratamentul, se poate reîncepe tratamentului cu galcanezumab dacă migrena se agravează după oprirea medicaţiei cu galcanezumab

• În cazul pacienţilor cu migrenă şi utilizarea excesivă a medicamentelor - Medication overuse (MO), recomandările EHF 2022 sugerează oferirea galcanezumab

VIII. Prescriptori: tratamentul se iniţiază şi se continuă de medici din specialitatea neurologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentraţia 5 mg/ml)*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

A. Cancer de sân metastatic

I. Indicaţia terapeutică

Monoterapia cu paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) 5 mg/ml este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienţii adulţi la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficace şi pentru care tratamentul standard conţinând antraciclină nu este indicat.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Pacienţi adulţi cu cancer al glandei mamare confirmat histopatologic în stadiu metastatic confirmat imagistic/histopatologic

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm^3.

III. Tratament

Doza şi mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentraţia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentraţia de 6 mg/ml.

Doza recomandată este de 260 mg/m^2, administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Durata tratamentului se stabileşte de medicul curant în funcţie de criteriile clinico-biologice care evaluează răspunsul la tratament, sau până la apariţia toxicităţilor.

Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului de sân

La pacienţii care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm^3 timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului, doza trebuie redusă la 220 mg/m^2 pentru administrările ulterioare. În urma reapariţiei neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m^2. Paclitaxel nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la > 1500 celule/mm^3. Pentru neuropatia senzorială de Gradul 3, se întrerupe tratamentul până la revenirea la Gradul 1 sau 2, urmată de o reducere a dozei pentru toate administrările ulterioare.

IV. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm^3.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

În cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale > 1,5 şi ≤ 5 x LSN şi AST ≤ 10 x LSN) se recomandă o scădere cu 20% a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienţii cu funcţie hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puţin două cicluri.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm^3, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm^3

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice şi imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);
- toxicităţi inacceptabile

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Adenocarcinom pancreatic metastatic

I. Indicaţia terapeutică

În asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienţi adulţi cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Pacienţi adulţi cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boala - boala metastazată confirmat imagistic/histopatologic
- Număr absolut de granulocite de minimum 1500 (x 106/l) şi un număr de trombocite de 100000 (x 106/l) (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)

2. Criterii excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm^3.

III. Tratament

Doze şi mod de administrare

Paclitaxelum (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentraţia de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentraţia de 6 mg/ml.

Doza recomandată de paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) în asociere cu gemcitabină este de 125 mg/m^2, administrată intravenos în decurs de 30 minute, în zilele 1, 8 şi 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Doza recomandată de gemcitabină, administrată în asociere, este de 1000 mg/m^2 administrată intravenos în decurs de 30 minute, imediat după terminarea administrării paclitaxel în zilele 1, 8 şi 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic

Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienţi cu adenocarcinom pancreatic

Nivel de dozare	Doza de paclitaxel (mg/m^2)	Doza de gemcitabină (mg/m^2)
Doza completă	125	1000
Prima reducere a nivelului de dozare	100	800
A doua reducere a nivelului de dozare	75	600
Dacă este necesară reducerea suplimentară a nivelului de dozare	Se întrerupe tratamentul	Se întrerupe tratamentul

Tabelul 2: Modificări ale dozei pentru neutropenie şi/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienţi cu adenocarcinom pancreatic

Ziua intervalului	Numărătoare NAN (celule/mm^3)		Număr de trombocite (celule/mm^3)	Doza de paclitaxel	Doza de gemcitabină
Ziua 1	< 1500	SAU	< 100000	Întârzierea administrării dozelor până la refacerea numărului	
Ziua 8	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare	
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor	
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 s-au administrat fără modificări:					
Day 15	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu nivelul de dozare din ziua 8 şi se continuă cu factori de creştere leucocitari (LEU) SAU	

				Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost reduse:				
Ziua 15	≥ 1000	ŞI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 şi se continuă cu factori de creştere leucocitari SAU Se administrează tratament cu aceleaşi doze ca în ziua 8
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se administrează tratament cu aceleaşi niveluri de dozare ca în ziua 8 şi se continuă cu factori de creştere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 8
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor
Ziua 15: Dacă dozele din ziua 8 au fost întrerupte:				
Ziua 15	≥ 1000	ŞI	≥ 75000	Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 şi se continuă cu factori de creştere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare de la dozele din ziua 1
	≥ 500 dar < 1000	SAU	≥ 50000 dar < 75000	Se reduc dozele cu 1 nivel de dozare şi se continuă cu factori de creştere leucocitari SAU Se reduc dozele cu 2 niveluri de dozare de la dozele din ziua 1
	< 500	SAU	< 50000	Oprirea administrării dozelor

Abrevieri: NAN = număr absolut de neutrofile; LEU = leucocite

Tabelul 3: Modificări ale dozelor pentru alte reacţii adverse la medicament la pacienţii cu adenocarcinom pancreatic

Reacţii adverse la medicament (RAM)	Doza de paclitaxel	Doze de gemcitabină
Neutropenie febrilă: de gradul 3 sau 4	Se opreşte administrarea dozelor până la dispariţia febrei şi NAN ≥ 1500; se reia la următorul nivel inferior de dozare[a])	
Neuropatie periferică: de gradul 3 sau 4	Se opreşte administrarea dozei până când apare o ameliorare până la ≤ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare[a])	Se tratează cu aceeaşi doză
Toxicitate cutanată: de gradul 2 sau 3	Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare[a]); se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă	
Toxicitate gastrointestinală: Mucozită de gradul 3 sau diaree	Se opreşte administrarea dozei până când apare o ameliorare până la ≤ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare[a])	

[a]) Vezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

IV. Contraindicaţii:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi (pentru paclitaxelum şi gemcitabină)
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienţi cu valori iniţiale ale numărului de neutrofile < 1500 celule/mm^3.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Pentru administrarea asociată a Paclitaxelum şi a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelum; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeaşi doză. Administrarea Paclitaxelum se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.

Vaccinul febrei galbene şi alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienţilor trataţi cu gemcitabine

Este necesară prudenţă deosebită, în special la pacienţii care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace şi/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:

În timpul tratamentului cu Paclitaxelum trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienţii nu trebuie retrataţi cu cicluri ulterioare de Paclitaxelum până când neutrofilele nu revin la > 1500 celule/mm^3, iar trombocitele nu revin la > 100000 celule/mm^3

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice şi imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:
- progresia bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic);
- toxicităţi inacceptabile
- apariţia sindromului de extravazare capilară (în timpul tratamentului cu gemcitabină)
- apariţia sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) (în timpul tratamentului cu gemcitabină)

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

C. În asociere cu Atezolizumab sau Pembrolizumab

Pentru indicaţii, doze, durată tratament, prescriptori a se vedea protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB respectiv protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 337 cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicaţia terapeutică

Tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:
- Pacienţi cu carcinom urotelial al vezicii urinare confirmat histopatologic, după rezecţia trans-uretrală a unei formaţiuni tumorale vezicale în stadii incipiente
- Stadii incipiente de boala - confirmat histopatologic m- pTa, pTis, pT1

2. Criterii de excludere:
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Prezenţa sindromului infecţios urinar
- Hematurie macroscopică prezentă.
- Infecţie activă BK (tuberculoza activă, diagnosticată)

III. Tratament

Forma prezentare: pulbere şi solvent pentru suspensie intravezicală
Doza şi mod de administrare:
O doză de VACCIN BCG, corespunzătoare unei doze utilizate pentru 1 infuzie (instilaţie) endovezicală, corespunde conţinutului unei fiole sau unui flacon (100 mg) reconstituit în 1 ml soluţie izotonică de clorură de sodiu.
Administrarea în vezică trebuie efectuată nu mai devreme de 14 zile după prelevarea unui eşantion pentru biopsie din tumora sau membrana mucoasă a vezicii urinare sau după rezecţia transuretrală a tumorii vezicii urinare (RUT).
Durata tratamentului:
Procedura trebuie efectuată o dată pe săptămână, timp de şase săptămâni consecutive şi urmată de un tratament de întreţinere recomandat la fiecare 3 luni, o dată pe săptămână timp de trei săptămâni consecutive. În cazul reapariţiei tumorii respective, tratamentul de 6 săptămâni trebuie repetat.
IV. Contraindicaţii:
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- pacienţi cu tuberculoză activă sau tratament cu tuberculostatice

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:
Administrarea intravezicală a produsului nu trebuie efectuată la pacienţi:
- cu tulburări ale sistemului imunitar înnăscute sau dobândite
- trataţi cu imunosupresoare (de exemplu, corticosteroizi, citostatice sau radioterapie)
- în timpul sarcinii, alăptării sau în caz de suspiciune de sarcină
- în caz de infecţie a tractului urinar, până la obţinerea rezultatelor negative ale unei uroculturi
- în caz de sângerări vezicale semnificative
- în cazul pacienţilor cu
- mai devreme de 2 - 3 săptămâni după RUT
- pacienţi cu perforaţii de vezică urinară
- în asociere cu tratament concomitent cu citostatice şi tratament cu steroizi administraţi sistemic.

Corticoterapia topică nu reprezintă o contraindicaţie
În timpul tratamentului cu BCG, administrarea de antibiotice cu posibil efect bactericid asupra bacililor, derivaţilor acidului acetilsalicilic (aspirina) şi unele medicamente antitrombotice trebuie limitată.
Se recomandă abstinenţa sexuală timp de 48 de ore după administrarea produsului şi utilizarea prezervativelor timp de cel puţin 1 săptămână după administrare.
Produsul nu poate fi utilizat intravenos, subcutanat sau intramuscular.
După administrare, trebuie crescută cantitatea de lichide consumată în decurs de 24 de ore de la prima urinare.
VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:
Înainte de începerea tratamentului, testul intradermic al tuberculinei (testul de sensibilitate la tuberculină, testul PPD) trebuie administrat pacientului, pentru a evalua gradul de reactivitate imuna a pacientului. Când reacţia cutanată este severă sau când diametrul acesteia depăşeşte 1 cm (reacţia care depăşeşte 6 mm în diametru este considerată pozitivă), trebuie să se renunţe la imunoterapia planificată. După finalizarea unui tratament de 6 săptămâni, testul intradermic al tuberculinei trebuie repetat, pentru a evalua impactul tratamentului asupra reactivităţii imune generale a pacientului. La unii pacienţi , această reactivitate creşte considerabil.
VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:
VIII. Prescriptori
Medici din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentraţia 162 mg)*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicaţia terapeutica:
Arterita cu celule gigante (ACG)
II. Criterii de includerea unui pacient in tratament:
1. Criterii de includere:
- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante
- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG şi/sau VSH ≥ 30 mm/h şi/sau PCR ≥ limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne şi simptome) şi paraclinici (nivelurile serice de VSH şi CRP)

• Simptome (de exemplu):
  o debut nou de cefalee localizată persistentă
  o simptome constituţionale (de ex. scădere ponderală > 2 kg, febră joasă, oboseală, transpiraţii nocturne)
  o claudicaţie de mandibulă şi/sau limbă
  o simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuităţii vizuale, diplopie
  o simptome de polimialgie reumatică
  o claudicaţie de membre
• Semne (de exemplu):
  o sensibilitate şi/sau îngroşarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsaţiilor
  o sensibilitatea scalpului
  o scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare
  o modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, pareză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;

- Pacienţi adulţi.

2. Criterii de excludere:
- ACG tratata anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a răspuns
- Pacienţii cu valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
- Pierderea calităţii de asigurat

III. Tratament: doză/mod de administrare/perioada de tratament/ajustare doze:
Tocilizumab, 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.
Tratamentul se iniţiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant şi care sunt scăzute treptat şi apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la iniţierea terapiei, funcţie de evoluţia clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcţie de situaţia clinică
Tocilizumab 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.
Schema uzuala de tratament durează 52 săptămâni, după care continuarea terapiei se face doar in cazul persistentei activităţii bolii, la decizia medicului curant.
Tratamentul cu Tocilizumab 162 mg se poate relua după întrerupere, in cazul acutizării bolii, definita ca:
- recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥ 30 mm/h şi/sau
- PCR ≥ limita superioară a valorilor normale.

Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.
Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.
Valori anormale ale enzimelor hepatice:

Valori de laborator	Acţiune
> 1 până 3 x faţă de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creşteri persistente în acest interval,se reduce frecvenţa de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la

	normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecţiei la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
> 3 până la 5 x LSN	Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > până la 3 x LSN. Pentru creşteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se opreşte.
> 5 x faţă de LSN	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

Valori de laborator (celule x 10^9/l)	Acţiune
NAN > 1	Menţinerea dozei
NAN între 0,5 şi 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile NAN cresc > 1 x 10^9/l, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

Valori de laborator (celule x 10^3/µl)	Acţiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10^3/µl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu RoActemra se opreşte.

IV. Contraindicaţii/Precauţii:

- Alergie severa sau intoleranta la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x 10^9/l.
- Infecţii active, severe: in cazul apariţiei in timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, pana la vindecarea infecţiei.
- Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Tocilizumab la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.
- Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN.
- Funcţia renala trebuie monitorizata cu atenţie la pacienţii cu insuficienta renala moderata pana la severa
- Sarcina şi alăptare
- Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică.
- Trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită.
- Toţi pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.
- Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, este necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea Tocilizumab sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de iniţiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:

- pacienţii trataţi cu Tocilizumab (162 mg) trebuiesc monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot apare în cursul tratamentului.
- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor şi simptomelor de boală descrise mai sus), cât şi biologic (nivelurile serice de VSH şi CRP, transaminase, hemograma, profil lipidic)
- Evaluarea eficacităţii tratamentului se face prin absenta episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥ 30 mm/h şi/sau PCR ≥ limita superioara a valorilor normale.
- In cazul apariţiei unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creşterea dozei de glucocorticoizi administraţi in asociere.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Reacţii adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitiva a terapiei
- Lipsa răspunsului la tratament

VII. Prescriptori: iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă**.**

Obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicaţia terapeutică:

Sindroame febrile periodice

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste această vârstă:

• Sindroame periodice asociate cu criopirină

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat şi articular cronic (CINCA)
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne şi simptome, în afară de urticaria indusă de frig.

• Sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
• Sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)
• Febrei familiale mediteraneene (FMF)

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- Diagnostic confirmat de sindroame febrile autoinflamatorii periodice (la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste această vârstă): sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D

(HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD), febră familială mediteraneană (FMF)

• Forme active de boală (definite prin prezenţa manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP şi/sau a Amiloidul seric A).

Medicul curant va urmări următoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupţie asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralgii, mialgii, limfadenopatii, dureri abdominale, cefalee, serozite, etc;

- Modificări ale investigaţiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie şi trombocitoză, anemie, creşterea reactanţilor de fază acută.

- Se mai pot folosi pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncţii lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creşteri ale nivelului de proteine, creşterea presiunii intracraniene), IRM cerebral (pentru depistarea cazurilor de meningită aseptică, pentru identificarea captării la nivelul cohleei, incriminată ca fiind originea inflamatorie a pierderii auzului în MWS şi NOMID).

2. Criterii de excludere:

- Reacţii de hipersensibilitate severa sau intoleranta la Canakinumab
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
- Pierderea calităţii de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

III. Tratament: doză/mod de administrare/perioada de tratament/ajustare doze:

Doze:

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste - doza iniţială recomandată de canakinumab pentru pacienţii cu CAPS este:

Adulţi, adolescenţi şi copii ≥ 4 ani:

- 150 mg pentru pacienţii cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală ≥ 15 kg şi ≤ 40 kg
- 4 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală ≥ 7,5 kg şi < 15 kg

Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani:

4 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală ≥ 7,5 kg

Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

La pacienţii cărora li se administrează o doză iniţială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obţine niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupţiilor cutanate şi a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kgc. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie menţinută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kgc administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obţinut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menţinerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică individuală.

La pacienţii cu o doză iniţială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obţinut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kgc. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menţinerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică individuală.

Adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani şi peste - doza iniţială recomandată de canakinumab pentru pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF este:

- 150 mg pentru pacienţii cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală ≥ 7,5 kg şi ≤ 40 kg

Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată. Dacă nu a fost obţinut un răspuns clinic satisfăcător la 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie menţinută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienţii cu greutate corporală ≤ 40 kg), administrate la interval de 4 săptămâni.

Pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF) canakinumab trebuie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.

Mod de administrare: - subcutanată.

Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a braţului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecţie, pentru a evita apariţia durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate şi zonele cu echimoze sau acoperite de erupţii cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în ţesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.

IV. Contraindicaţii/precauţii:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

Infecţii: - canakinumab este asociat cu o incidenţă crescută a infecţiilor grave. Ca urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi atent, pentru detectarea semnelor şi simptomelor infecţiilor în timpul şi după tratamentul cu canakinumab. Medicii trebuie să fie precauţi în cazul administrării canakinumab la pacienţi cu infecţii, antecedente de infecţii recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispune la infecţii.

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie iniţiat sau continuat la pacienţii cu infecţii severe, care necesită intervenţie medicală. În cazul apariţiei unei infecţii severe în timpul terapiei cu canakinuma, tratamentul se întrerupe temporar, pana la vindecarea infecţiei.

Screening pentru tuberculoză

La aproximativ 12% dintre pacienţi cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecţie latentă sau activă cu tuberculoză. Nu se cunoaşte dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, creste riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toţi pacienţii trebuie evaluaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă şi latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienţii adulţi, această evaluare trebuie să includă o anamnză detaliată. Trebuie efectuate teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toţi pacienţii (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienţii trebuie monitorizaţi strict pentru depistarea semnelor şi simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab şi după oprirea acestuia. Toţi pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, subfebrilitate) în timpul tratamentului cu canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienţii cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecţia cu tuberculoză.

Neutropenie şi leucopenie

Frecvent s-au observat apariţia neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1,5 x 10^9/l) şi a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie iniţiat la pacienţii cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat şi trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Neoplazii

Au fost raportate neoplazii la pacienţii trataţi cu canakinumab. Nu se cunoaşte riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

Reacţii de hipersensibilitate

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate uşoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost raportate reacţii anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienţi. Totuşi, riscul de apariţie a reacţiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobişnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.

Funcţie hepatică

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii şi asimptomatice de creştere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

Vaccinări

Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecţiei prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienţi cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepţia cazului în care beneficiile depăşesc clar riscurile.

Înainte de iniţierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienţilor adulţi, copii şi adolescenţi să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic şi vaccinul antigripal inactivat.

Reacţii adverse:

Cele mai frecvente reacţii adverse la medicament au fost infecţiile, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenţei reacţiilor adverse la medicament la administrarea tratamentului pe termen lung.

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienţii cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile şi trombocite a scăzut.

La pacienţii cu CAPS au fost observate rar creşteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienţii cu CAPS trataţi cu canakinumab, au fost observate creşteri asimptomatice şi uşoare ale bilirubinemiei, fără creşteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.

În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creştere a dozei, reacţii ca infecţiile (gastroenterită, infecţii ale căilor respiratorii superioare), vărsături şi ameţeli au fost mai frecvent raportate în cadrului grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.

La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ≥ grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienţi (frecvente) şi scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienţi, scăderile au fost, în general, tranzitorii şi infecţia asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacţie adversă.

La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ale numărului de plachete (≥ grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienţi, hemoragia nu a fost identificată ca reacţie adversă. Scăderea uşoară şi trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienţi, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:

- pacienţii trataţi cu Canakinumab (Ilaris) trebuie monitorizaţi în scopul evaluării răspunsului terapeutic şi a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea eficacităţii tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Reacţii adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienţii care nu prezintă o îmbunătăţire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

VII. Prescriptori: iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidenţă de aproximativ 1 la 7 - 10.000 de nou-născuţi.

Boala este determinată de deleţia homozigotă (sau deleţia heterozigotă asociată cu mutaţie punctiformă) a genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron), având ca urmare **deficitul proteinei SMN (proteină responsabilă pentru supravieţuirea neuronilor motori).** O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN determină degenerarea neuronilor motori din măduva spinării şi trunchiul cerebral şi atrofie musculară secundară.

Deficitul de proteină SMN la persoanele cu atrofie musculară spinală poate fi parţial compensat de gena SMN2. Cu cât numărul de copii ale genei SMN2 este mai mic, cu atât afecţiunea are o evoluţie mai gravă. Persoanele cu 1 - 3 copii SMN2 au fenotipurile cele mai severe de boală.

AMS este o boală severă şi progresivă, având risc crescut de complicaţii şi deces prin afectarea respiraţiei şi deglutiţiei.

II. INDICAŢII TERAPEUTICE

Tratamentul cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC este indicat pentru:

- pacienţi cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi diagnostic clinic de AMS de tipul 1

sau

- pacienţi cu AMS asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi maximum 3 copii ale genei SMN2.

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potenţiale, realizată într-un centru acreditat pentru diagnosticarea, tratarea şi monitorizarea bolilor neuromusculare, de către un medic neurolog pediatru cu experienţă în tratarea pacienţilor cu AMS. Evaluarea iniţială se realizează în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii.

A. Obiectivele tratamentului:

1. **Pacienţii cu diagnostic clinic de AMS tip 1**, asociat cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q - îmbunătăţirea şi/sau menţinerea funcţiei motorii, ameliorarea funcţiei respiratorii (evitarea ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la necesitatea ventilaţiei asistate permanente) şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.

2. **Pacienţii** cu AMS asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi maximum 3 copii ale genei SMN2 - realizarea/îmbunătăţirea achiziţiilor motorii (susţinerea capului, poziţia şezândă fără sprijin şi mers independent), evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilaţie asistată permanentă şi creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii copilului.

B. Criterii de includere (îndeplinite cumulativ):

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

sau

Pacienţi simptomatici sau asimptomatici cu AMS asociată cu mutaţie bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q şi maximum 3 copii ale genei SMN2.

2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg şi 13,5 Kg şi vârsta < 2 ani (< 24 luni).

3. Titru al anticorpilor anti virus adeno-asociat serotip 9 (AAV9) ≤ 1:50 (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare).

4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicaţiei.

5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătăţii în momentul administrării medicaţiei.

6. Pacienţii eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (şi să îndeplinească obligatoriu şi celelalte criterii de includere):

a. Pacienţi netrataţi anterior pentru aceleaşi indicaţii.

b. Pacienţi care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis sa le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacţii adverse, condiţii anatomice dificile). Argumentele documentate de către medicul curant vor fi verificate şi aprobate de către Comisia de experţi de la nivelul Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate de aprobare tratamente.

7. Consimţământ informat al aparţinătorului/tutorelui legal cu privire la administrarea terapiei şi complianţa la programul administrare şi mai ales de monitorizare pre şi post-tratament. Până la apariţia consensurilor internaţionale care să susţină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienţii trataţi cu onasemnogen abeparvovec prin programul naţional nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeaşi indicaţie în cadrul programelor naţionale de tratament.

C. Evaluări clinice şi paraclinice obligatorii înainte de iniţierea terapiei (cele opţionale se vor efectua în funcţie de situaţia clinică):

1. Test genetic care atestă mutaţia bialelică a genei SMN1 şi determinarea numărului de copii ale genei SMN2.

2. Anamneza detaliată cu precizarea tratamentelor şi vaccinurilor efectuate în ultimele 3 luni.

3. Examenul clinic general, inclusiv neurologic.

4. Evaluarea etapelor de dezvoltare motorie folosind scala Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS).

5. Determinarea greutăţii corporale a copilului în raport cu vârsta, utilizând curbele de creştere ale OMS.

6. Evaluare pe scala CHOP-INTEND.

7. Determinarea titrului de anticorpi anti AAV9 (rezultat valabil 30 zile).

8. Evaluarea funcţiei hepatice: TGO, TGP, GGT, bilirubină totală şi directă.

9. Teste inflamatorii obligatorii: fibrinogen, VSH, proteina C reactiva, C3, C4. Opţional, dacă medicul curant consideră a fi necesare, pentru excluderea unor infecţii active: test rapid antigen SARS-CoV-2, test HIV, Ig M CMV, Ag HBs etc.

10. Evaluarea funcţiei renale: uree, creatinină, examen sumar urină.

11. Hemoleucogramă completă incluzând valoarea hemoglobinei şi a nr. de trombocite, frotiu de sânge periferic.

12. Coagulograma.

13. Concentraţia de troponină-I.

14. Opţional: orice alte examene de specialitate, pe care medicul curant le consideră necesare (de exemplu: neonatologie, pediatrie, gastroenterologie, endocrinologie, pneumologie, cardiologie, inclusiv ECG).

D. Criterii de excludere (oricare):

1. Greutate corporală mai mică de 3 kg sau peste 13,5 kg sau vârsta ≥ 2 ani (≥ 24 luni).

2. Titru anticorpi anti AAV9 > 1:50*).

3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilaţiei non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare.

4. Infecţii active.

5. Alte afecţiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei.

6. Teste de laborator modificate, cu relevanţă clinică (TGO, TGP > 2 x limita superioară normală (LSN); bilirubina > 2.0 mg/dl; creatinina > 1.0 mg/dl; hemoglobina < 8 g/dl sau >18 g/dl; Leucocite > 20.000/mmc; trombocite < 50.000/mmc).

7. Hipersensibilitate la substanţa activă sau excipienţi, alergie sau hipersensibilitate la Prednison.

---

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

IV .TRATAMENT

A. Doze

Tratamentul constă în perfuzie intravenoasă în doză unică.

Pacienţilor li se va administra o **doză nominală de 1,1 x 10^{14} vg/kg onasemnogen abeparvovec**.

Volumul total este stabilit în funcţie de greutatea corporală a pacientului.

În tabelul de mai jos (tabelul 1) este prezentată doza recomandată pentru pacienţii cu greutate corporală cuprinsă între 3 şi 13,5 kg.

Tabelul 1 - Doza recomandată în funcţie de greutate

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	Doza (vg)	Volumul total al dozei[a] (ml)
3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 - 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 - 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 - 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 - 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 - 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 - 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 - 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8

6,6 - 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 - 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 - 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 - 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 - 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 - 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 - 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 - 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 - 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 - 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 - 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 - 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 - 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 - 13,5	1,49 × 1015	74,3

[a]NOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă şi numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.

B. Mod de administrare

Pacienţii care îndeplinesc criteriile de administrare a onasemnogen abeparvovec cu întreruperea tratamentului anterior din motive medicale vor primi tratamentul onasemnogen abeparvovec la > 12 săptămâni de la ultima injectare cu nusinersen sau > 2 zile de la administrarea risdiplam.

Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat/prin perfuzie intravenoasă unică cu durata de aproximativ 60 de minute.

Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.

Se recomandă încă de la început montarea unui cateter secundar ("de rezervă"), care să poată fi folosit imediat, în caz de obstrucţie a primului cateter.

După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Măsuri de precauţie care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Medicamentul se transportă congelat (≤ -60° C). În momentul recepţiei în centrul de tratament se păstrează la frigider (între 2° C şi 8° C), în ambalajul original. Data recepţionării trebuie să fie înscrisă pe ambalajul original înainte ca medicamentul să fie pus la păstrare în frigider. Odată decongelat (în aproximativ 12 ore la frigider sau 4 ore la temperatura camerei pentru un volum de 9 flacoane şi 16 ore în frigider respectiv 6 ore la temperatura camerei pentru 14 flacoane), nu trebuie să fie recongelat. Produsul decongelat poate fi păstrat în ambalajul original, în frigider, timp de maximum 14 zile. După extragerea în seringă a volumului necesar pentru doză, acesta trebuie perfuzat în interval de maxim 8 ore. Seringa conţinând vectorul se va îndepărta şi distruge conform normelor legale în vigoare, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.

Acest medicament conţine un microorganism modificat genetic. Prin urmare, farmaciştii, medicii şi asistentele trebuie să ia măsurile adecvate de precauţie (să utilizeze mănuşi, ochelari de protecţie, halat de protecţie cu mâneci lungi) când manipulează sau administrează medicamentul.

C. Schema de tratament asociat cu imunomodulatoare

După administrarea de onasemnogen abeparvovec apare un răspuns imun la capsida AAV9. Acesta poate determina creşterea valorilor transaminazelor serice, creşterea valorilor troponinei I sau scăderea numărului de trombocite. Pentru a atenua răspunsul imun, se recomandă imunomodularea cu corticosteroizi.

Atunci când este posibil, schema de vaccinare a pacientului trebuie să fie ajustată, pentru a permite administrarea concomitentă a corticosteroizilor înainte şi după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. Se recomandă un interval de minimum 2 săptămâni de la vaccinare pentru începerea tratamentului imunosupresor.

Înainte de instituirea schemei de tratament cu imunomodulatoare şi înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie ca pacientul sa nu prezinte semne şi simptome de boală infecţioasă activă de orice etiologie.

Tratamentul cu imunomodulatoare nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecţii active, fie acute (de exemplu, infecţii respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică) putând avea drept rezultat evoluţii clinice mai severe ale infecţiei concomitente.

Cu 24 de ore înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, se recomandă instituirea unui tratament cu imunomodulatoare, respectând schema de mai jos (vezi Tabelul 2). Abaterile de la aceste recomandări pot fi decise de medicul curant.

Tabelul 2 - schema de administrare a corticoterapiei pentru omnasemnogen abeparvovec

Înainte de perfuzie	Cu 24 de ore înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
După perfuzie	30 de zile (inclusiv ziua administrării onasemnogen abeparvovec)	Prednison administrat oral 1 mg/kg/zi (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid)
	Urmat de: În cazul pacienţilor cu examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale şi ale căror valori serice ale TGO şi TGP sunt ambele sub 2 × limita superioară a valorilor normale (LSN) la sfârşitul perioadei de 30 de zile, dozele pot fi reduse conform cu schema alăturată. **Sau** În cazul pacienţilor cu valori anormale ale funcţiei hepatice la sfârşitul perioadei de 30 de zile*): se continuă corticoterapia până când valorile serice ale TGO şi TGP sunt sub 2 × LSN, apoi se reduce treptat doza, conform cu schema alăturată.	Doza de corticosteroizi trebuie redusă treptat. Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi şi apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Atunci când valorile serice ale bilirubinei totale sunt normale iar valorile serice ale TGO şi TGP sunt sub 2 x LSN, doza de corticosteroizi poate fi redusă treptat**). Reducerea treptată a dozei de prednison (sau doză echivalentă dacă se utilizează un alt corticosteroid): de exemplu 2 săptămâni se administrează oral doza de prednison 0,75 mg/kg/zi, 2 săptămâni 0,5 mg/kg/zi şi apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Schema de scădere poate fi adaptată de către medicul curant şi poate fi mai lentă, la nevoie.
	Funcţia hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puţin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec astfel: săptămânal, în prima lună, apoi la interval de 2 săptămâni în luna a 2a şi a 3 a după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, sau până când funcţia hepatică este în limite normale (vezi hepatotoxicitate)	

*) Trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog pediatru dacă pacienţii nu răspund adecvat la doza echivalentă cu 1 mg/kg/zi prednison cu administrare orală pentru evaluare şi conduită terapeutică.

Dacă tratamentul oral cu corticosteroizi nu este tolerat, sau oricând medicul curant consideră că este necesar poate fi avută în vedere utilizarea de corticosteroizi cu administrare intravenoasă, în doze echivalente.

**) Dacă durata tratamentului cu corticosteroizi este prelungită medicul curant trebuie să ţină cont de posibilitatea insuficienţei suprarenale, fiind recomandată consultarea cu medicul endocrinolog.

V. TRASABILITATE

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în foaia de observaţie a pacientului.

VI. EFECTE ADVERSE ŞI PRECAUŢII

Hepatotoxicitate

• Administrarea vectorului AAV9 poate duce la creşterea valorilor serice ale transaminazelor, care poate fi gravă.

• Înainte de perfuzie, funcţia hepatică a tuturor pacienţilor trebuie să fie evaluată prin examen clinic şi analize de laborator (TGO şi TGP, GGT şi bilirubina directă şi totală).

• Pentru a atenua eventualele creşteri ale valorilor serice ale transaminazelor la toţi pacienţii, înainte şi după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid conform indicaţiilor de mai sus.

• Funcţia hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puţin 3 luni după perfuzie sau oricât este necesar până la normalizarea funcţiei hepatice.

Valorile TGO/TGP/bilirubinei totale trebuie să fie evaluate săptămânal, timp de 30 de zile, iar apoi la interval de două săptămâni, timp de alte 60 de zile după administrarea onasemnogen abeparvovec, până la sfârşitul perioadei de descreştere treptată a dozei de corticosteroid, sau pe o perioadă mai îndelungată, dacă este necesar. Nu trebuie să fie luată în considerare scăderea dozei de prednison până când valorile TGO/TGP nu sunt mai mici de 2 × LSN.

Trombocitopenie

Conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), în majoritatea cazurilor valoarea cea mai scăzută a numărului de trombocite a fost atinsă în prima săptămână de după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec. **Numărul de trombocite trebuie să fie determinat înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec şi trebuie să fie monitorizat în decursul primelor două săptămâni după perfuzare (la 2 - 3 zile în primele 2 săptămâni), cel puţin săptămânal în prima lună şi la interval de două săptămâni în luna a doua şi a treia.**

Microangiopatie trombotică

Cazurile de microangiopatie trombotică (MAT) au fost raportate la aproximativ o săptămână după perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecţiune acută care pune viaţa în pericol. Se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, putând determina şi afectare renală acută.

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în primele două săptămâni următoare perfuziei şi periodic, ulterior. **În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică şi disfuncţie renală.** Dacă pacienţii prezintă semne clinice (echimoze peteşii, sângerări, oligurie, convulsii) sau rezultate de laborator care să susţină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist hematolog şi la nevoie a unui medic specialist nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT. Aparţinătorii trebuie informaţi cu privire la semnele şi simptomele MAT şi trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală de urgenţă dacă apar astfel de simptome.

Valori crescute ale troponinei-I

Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienţi pot indica posibile leziuni ale ţesutului miocardic. **Valorile troponinei-I trebuie verificate înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec şi trebuie să fie monitorizate cel puţin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec sau până când valorile revin în intervalul de referinţă normal**. Monitorizarea se face săptămânal în prima lună după administrare, apoi lunar în lunile 2 şi 3, sau până când valorile revin la normal. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog pediatru, dacă este necesar.

Alte precauţii după administrarea tratamentului

S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină şi materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient şi familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucţiuni privind manipularea corectă a produselor de excreţie ale pacientului:

• Igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreţie ale pacientului timp de cel puţin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.

• Scutecele de unică folosinţă pot fi sigilate în pungi de plastic şi eliminate la deşeuri menajere.

VII. MONITORIZAREA EFICIENŢEI TRATAMENTULUI

Se face prin:

1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcţionale adecvate vârstei şi stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicaţiei. Ulterior în funcţie de evoluţie la fiecare 6 luni.

2. Ineficienţa tratamentului se consideră când:

a. este necesară implementarea ventilaţiei permanente la mai puţin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:

- Necesitatea ventilaţiei invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi continuu minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator şi excluzând ventilaţia necesară perioperator)

- Sau ventilaţia mecanică permanentă.

b. pierderea achiziţiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).

c. eşecul achiziţiilor motorii pentru presimptomatici - copilul nu poate menţine staţiunea în şezut minimum 10 secunde după vârsta de 12 luni, cu reconfirmarea testului la 15 luni; copilul nu poate menţine ortostaţiunea mai mult de 10 secunde după vârsta de 20 luni, cu reconfirmarea testului la 23 luni.

VIII. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie iniţiat numai de către un medic neurolog pediatru cu experienţă în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).

Administrarea tratamentului se va realiza în unităţi sanitare nominalizate pentru derularea programului naţional de tratament, în care pot fi asigurate condiţiile de asepsie/antisepsie şi unde există echipele multidisciplinare necesare şi specializate în îngrijirea pacienţilor cu AMS.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicaţie

Selumetinib în monoterapie este indicat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 3 ani şi peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice sau cu risc de morbiditate importantă, inoperabile, din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între ≥ 3 ani şi < 18 ani şi suprafaţa corporală ≥ 0.55 m^2 care sunt capabili să înghită întreaga capsulă.*)

- Diagnostic de **neurofibrom plexiform (NP)**** simptomatic sau cu risc de morbiditate importantă***) inoperabil****) din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

_____

*) Înaintea recomandării medicamentului trebuie efectuat testul de deglutiţie.

**) Confirmarea histologică nu este necesară în prezenţa unei bune caracterizări clinice şi radiologice a formaţiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform

***) Copii cu cel puţin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotenţă funcţională) **SAU c**opii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de a dezvolta morbidităţi - leziunile cervicale şi de la nivelul extremităţii cefalice, care pot compromite căile aeriene, vasele mari de la acest nivel, leziunile paraspinale care pot produce mielopatii, leziunile de plexuri brahiale sau lombare care pot produce compresiuni ale rădăcinilor nervoase şi afectare funcţională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităţilor care produc hipertrofia membrelor şi impotenţa funcţională, leziuni care pot deveni dureroase.

****) Prezenţa unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanţială.

Notă.

Înaintea iniţierii tratamentului:

- Pacienţii trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate

- Pacienţii trebuie să aibă funcţie cardiacă normală (fracţia de ejecţie peste limita inferioară acceptată a

valorilor normale (LIN)) si sa nu fi avut boala cardiaca în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficienta cardiaca), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă

- Pacienţii trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/µl, numărul de trombocite peste 100.000/µl şi nivelul hemoglobinei peste 9g/dl
- Pacienţii trebuie să aibă nivelul TGO până în 1,5 x limita superioară a normalului şi bilirubina până în 1,5 x limita superioară a normalului, cu excepţia persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert
- Pacienţii trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1,73 m^2 sau un nivel normal de creatinină conform vârstei (Tabel 1).

Tabel 1 - Nivelul normal al creatininei serice conform vârstei

Vârstă	Nivelul seric maxim al creatininei (mg/dl)
Sub 5 ani	0,8
5 - 10 ani	1
10 - 15 ani	1,2
Peste 15 ani	1,5

- Pacienţii de vârstă fertilă sunt sfătuiţi să folosească metode contraceptive
- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la iniţiere şi la controalele ulterioare
- Pacienţii şi aparţinătorii legali trebuie să semneze consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

2. Criterii de excludere:

- Refuzul pacienţilor si aparţinătorilor legali de a semna consimţământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere şi oprire a tratamentului, precum şi lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.
- Selumetinib nu trebuie administrat pacienţilor care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă
- Insuficienta cardiaca grad III - IV NYHA
- Insuficienţă hepatică severă
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi în RCP
- Boală sistemică severa sau necontrolata (instabila sau recompensată respiratorie, cardiaca, hepatica, renala, infecţie activa inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal
- Vârstă fertilă si nu se folosesc mijloace contraceptive
- Sarcină sau alăptare
- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcţionat împotriva tumorii
- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesita sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie
- Necesitatea efectuării unei intervenţii chirurgicale elective pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la iniţierea tratamentului
- Afecţiuni oftalmologice precum detaşare a epiteliului pigmentar retinian (RPED), retinopatie seroasă centrală (CSR) în prezent sau în antecedente, sau dacă presiunea intraoculară a venei retiniene (PIO) este în afara limitelor normale pentru copii sau glaucom necontrolat (indiferent de PIO) .
- Greaţă refractară şi vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecţie intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbţia sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.
- Contraindicaţii de efectuare a imagisticii RMN sau cei care au proteze ortopedice sau dentare ce ar interfera cu evaluarea volumetrică a neurofibromului plexiform prin imagistică RMN

III. Tratament

1. Administrare:

- Selumetinib este un preparat sub formă de capsule, în 2 concentraţii: capsule de 10 mg si capsule de 25 mg. Se administrează oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore), cu post complet 2 ore înainte şi o oră după administrare.
- Doza recomandată de Selumetinib în monoterapie este de 25 mg/m^2 din aria suprafeţei corporale. Doza va fi rotunjită la cea mai apropiată valoare ca multiplu de 5 mg sau de 10 mg care se poate obţine (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Selumetinib de concentraţii diferite pot fi combinate pentru a obţine doza necesară (Tabelul 2).

Tabelul 2 - Doza recomandată în funcţie de suprafaţa corporală*)

0,55 - 0,69 m^2	20 mg dimineaţa şi 10 mg seara
0,70 - 0,89 m^2	20 mg de două ori/zi
0,90 - 1,09 m^2	25 mg de două ori/zi
1,10 - 1,29 m^2	30 mg de două ori/zi
1,30 - 1,49 m^2	35 mg de două ori/zi
1,50 - 1,69 m^2	40 mg de două ori/zi
1,70 - 1,89 m^2	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m^2	50 mg de două ori/zi
*) Doza recomandată pentru pacienţii cu suprafaţă corporală mai mică de 0,55 m^2 nu a fost stabilită.	

34

2. Perioada de tratament:

Tratamentul cu Selumetinib trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariţia unei toxicităţi intolerabile (peste Grad 2 - a se vedea Tabelul 3) Există date limitate la pacienţii cu vârsta peste 18 ani, prin urmare, continuarea tratamentului la adulţi trebuie să se bazeze pe beneficiile şi riscurile individuale ale pacienţilor, conform evaluării medicului.

3. Doză omisă. Dacă este omisă o doză de Selumetinib, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.

4. Vărsături. Dacă apar vărsături după administrarea Selumetinib, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

5. Modificarea dozei

Întreruperea şi/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranţei şi a tolerabilităţii individuale. Reducerile recomandate ale dozelor sunt prezentate în Tabelul 3 şi pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentraţii diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 3 - Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacţiilor adverse

Aria suprafeţei corporale	**Doza iniţială de Selumetinib[a] (mg/de două ori pe zi)**	**Prima reducere a dozei (mg/doză)**		**A doua reducere a dozei (mg/doză)[b]**	
		Dimineaţa	**Seara**	**Dimineaţa**	**Seara**
0,55 - 0,69 m^2	20 mg dimineaţa şi 10 mg seara	10	10	10 o dată/zi	
0,70 - 0,89 m^2	20	20	10	10	10
0,90 - 1,09 m^2	25	25	10	10	10
1,10 - 1,29 m^2	30	25	20	20	10
1,30 - 1,49 m^2	35	25	25	25	10
1,50 - 1,69 m^2	40	30	25	25	20
1,70 - 1,89 m^2	45	25	30	25	20

≥ 1,90 m^2	50	35	35	25	25

a.) În funcţie de suprafaţa corporală, conform Tabelului 2.
b.) Se întrerupe permanent tratamentul la pacienţii care nu pot tolera Selumetinib după două reduceri de doză.

Modificările dozei pentru controlul reacţiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 - Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacţiilor adverse

Grad CTCAE*)	Modificarea recomandată a dozei
Grad 1 sau 2 (tolerabile - pot fi controlate cu tratament de suport)	Se continuă tratamentul şi se monitorizează conform indicaţiilor clinice
Grad 2 (intolerabile - nu pot fi controlate cu tratament de suport) sau	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 şi se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3)
Grad 3	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 şi se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).
Grad 4	Se ia în considerare oprirea tratamentului

*) Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)

Modificările dozei în cazul reducerii fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS): În situaţiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu ≥10 puncte procentuale faţă de momentul iniţial şi sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).

La pacienţii cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt şi trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.

Modificările dozei în cazul toxicităţii oculare: Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienţii diagnosticaţi cu detaşare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 3). La pacienţii diagnosticaţi cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare.

La pacienţii diagnosticaţi cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent.

Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată şi trebuie luaţi în considerare agenţi alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, reducerea recomandată a dozei de Selumetinib este după cum urmează: dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m^2 de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m^2 de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m^2 de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m^2 de două ori/zi (Tabelul 5).

Tabelul 5 - Doza recomandată pentru a obţine un nivel de 20 mg/m^2 sau 15 mg/m^2 de două ori/zi

Aria suprafeţei corporale	20 mg/m^2 de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m^2 de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineaţa	Seara	Dimineaţa	Seara
0,55 - 0,69 m^2	10	10	10 mg o dată/zi	
0,70 - 0,89 m^2	20	10	10	10
0,90 - 1,09 m^2	20	20	20	10
1,10 - 1,29 m^2	25	25	25	10
1,30 - 1,49 m^2	30	25	25	20
1,50 - 1,69 m^2	35	30	25	25
1,70 - 1,89 m^2	35	35	30	25
≥ 1,90 m^2	40	40	30	30

Modificarea dozei în caz de Insuficienţă hepatică. Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Doza de iniţiere trebuie redusă la 20 mg/m^2 suprafaţă corporală, de două ori pe zi la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Modificările dozei în caz de Insuficienţă renală Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficienţa renală nu va avea o influenţă importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă sau la pacienţii cu afecţiune renală în stadiu terminal (ARST).

Creşterea nivelului creatinkinazei serice (CK) este de obicei asimptomatica sau poate sa asocieze mialgii si nu impune modificări ale dozelor de tratament.

Modificările dozei în caz de reacţii adverse dependente de doza

Dacă pacientul experimentează o reacţie adversă depedent de doză se va întrerupe medicaţia. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectiva reacţie adversă este reclasificată ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicaţiei, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistenţa reacţiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariţia reacţiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluţia totală a reacţiilor adverse.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

a) Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat Erupţia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară şi acneiformă), paronichia (panariţiu) şi modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot. Erupţia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului şi xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3 - 11 ani), iar erupţia cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertăţii (vârsta cuprinsă între 12 - 16 ani).

b) Administrare suplimentară de vitamina E

Capsulele de Selumetinib conţin vitamina E: cele de 10 mg conţin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conţin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot creşte riscul de hemoragie la pacienţii care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic). Din acest motiv nu se recomandă administrarea de vitamina E concomitent cu Selumetinib. Evaluările tratamentului cu anticoagulante, inclusiv raportul internaţional normalizat sau timpul de protrombină, trebuie efectuate mai frecvent pentru a detecta momentul în care sunt necesare modificările dozei de anticoagulant sau antiagregant plachetar.

c) Risc de sufocare

Selumetinib este disponibil sub formă de capsule care trebuie înghiţite întregi. Unii pacienţi, mai ales copiii cu vârsta <6 ani, pot prezenta risc de sufocare cu capsula, din motive de dezvoltare, anatomice sau psihologice. Prin urmare, selumetinib nu trebuie administrat pacienţilor care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă.

d) Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date privind utilizarea selumetinib la femeile gravide. Selumetinib nu este recomandat în timpul sarcinii şi nici femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient care utilizează Selumetinib rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.

e) Interacţiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienţii care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare

- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie

evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru evenimente adverse şi doza de selumetinib trebuie redusă.

- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină şi fluconazol) şi CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru evenimente adverse şi doza de selumetinib trebuie redusă.
- În cazul pacienţilor de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de iniţierea tratamentului şi oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderaţi ai CYP3A4 cu Selumetinib trebuie evitată.
- Efectul selumetinib asupra expunerii la contraceptive orale nu a fost evaluat. Prin urmare, utilizarea unei metode contraceptive suplimentare trebuie recomandată persoanelor de sex feminine care utilizează contraceptive hormonale.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Se va efectua în centrul în care s-a iniţiat tratamentul, conform Anexei 1

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată de către medicul prescriptor în funcţie de recomandările din RCP, astfel:

- Lipsa beneficiului clinic.
- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivata de către medicul prescriptor.
- Apariţia unei toxicităţi inacceptabile la medicament.
- Reducere a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt şi trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).
- Apariţia valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcţia hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.
- Diagnostic de detaşare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă (se întrerupe până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei).
- Dacă se stabileşte diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.
- La pacienţii care nu tolerează Selumetinib după 2 reduceri ale dozelor.
- Dacă pacientul decide ca vrea să întrerupă tratamentul este liber să o facă, fără a afecta deciziile terapeutice ulterioare
- Toxicitate care nu poate fi gestionată, evaluată de către medicul prescriptor
- Sarcina
- Lipsa de complianţa a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturile medicului.

VII. Prescriptori

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potenţiale, realizată într-un centru cu experienţă pentru diagnosticarea, tratarea şi monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).

Tratamentul cu Selumetinib trebuie **iniţiat** în condiţiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală şi de urmărire periodică, fiind **asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru şi medic genetică medicală.**

Continuarea tratamentului se poate face de către un **medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală şi pediatrie sau de medici în specialitatea neurologie, oncologie genetică medicală pentru pacienţii adulţi la care se continuă tratamentul (vezi cap. III pct.2).**

38

Anexa 1

Monitorizare*)	La iniţierea tratamentului	Lunar (în primele 3 luni de la iniţiere)	Ulterior la fiecare 3 luni (pe durata primului an de la iniţiere)	La fiecare 6 luni (din al doilea an de la iniţiere)	Investigaţii efectuate anual
Examen clinic Examen clinic general, neurologic, oncologic Parametri de creştere: talia, greutatea, perimetrul cranian, suprafaţa corporală	X	X	X	X	
Analize de laborator Hemoleucograma Frotiu de sânge periferic şi reticulocite Transaminaze (TGO, TGP, GGT) Bilirubină totală, directă, indirectă Fosfataza alcalină Proteinele totale Albumină Profil coagulare Uree Creatinină Acid uric Ionogramă Dozarea CK totală şi fracţiuni Examenul sumar de urină Test de sarcină la adolescentele active sexual care nu folosesc contraceptive	X	X**)	X	X	
Serologia pentru HIV, HVB, HVC	X			X (la fiecare 6 luni)	
Evaluare cardiologică Ecocardiografia cu calcularea FEVS	X		X	X***)	
Electrocardiograma	X	X	X	X	
Evaluarea oftalmologică Acuitate vizuală Examenul fundului de ochi Câmp vizual	X				**X****)**
Imagistică (Imagerie prin rezonanţă magnetică= IRM 1,5T)	X			X	X (maxim la 2 ani)

*) se poate realiza oricând apar reacţii adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic

**) lunar în primele 6 luni de tratament

***) la 3 - 6 săptămâni, până la normalizarea funcţiei cardiace dacă tratamentul se întrerupe datorită scăderii fracţiei de ejecţie ca urmare a administrării de Selumetinib

****) anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienţii diagnosticaţi cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/dacă se constată detaşarea epiteliului

pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul şi pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL*)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

1. Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:
- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.[i]

2. Manifestările hemoragice:

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 şi 3).

Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale
Uşoară (F VIII 5 - 40%)	Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale

Tabel nr. 2: Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvenţa (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii musculare	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii	SNC < 5

Tabel nr. 3: În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viaţa în pericol
Articulaţii	Cerebrale (SNC)
Musculatura şi ţesuturile moi	Gastrointestinale (GI)
Bucale/nazale/intestinale	Gât/faringe
Hematurie	Traumatisme severe

3. Protocol de diagnostic iniţial al hemofiliei congenitale:

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic
- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie
- timp parţial de tromboplastină activat (TPTA);
- timp de consum de protrombină;
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
- corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei - determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX.

II. INDICAŢII TERAPEUTICE:

Tratamentul şi profilaxia sângerărilor la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) - face obiectul unui contract cost-volum

Substanţa activă turoctocog alfa pegol este un conjugat covalent al proteinei turoctocog alfa cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa. Factorul uman VIII, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (OHC) şi nu se utilizează aditivi de origine umană sau animală în cultura celulară, purificarea, conjugarea sau formularea turoctocog alfa pegol. Turoctocog alfa pegol este un medicament de tip factor VIII uman recombinant (rFVIII) purificat, cu 40 kDa polietilenglicol (PEG) conjugat la proteină. PEG este ataşat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acţiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienţii cu hemofilie A. Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conţine fragmentul PEG şi regiunea a3 sunt scindate, generând astfel factorul VIII (rFVIIIa) recombinant activat care este similar structurii factorului VIIIa endogen.

III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (uşoară, moderată sau severă).

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: Clorură de sodiu, L-Histidină, Zahăr, Polisorbat 80, L-Metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu, Acid clorhidric;
- Reacţii alergice cunoscute la proteine de hamster;
- Pacienţii cu vârsta de sub 12 ani.

IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU TUROCTOCOG

ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

1. Doze

Doza, intervalul de administrare şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul şi de intensitatea sângerării, de nivelul activităţii vizate a factorului VIII şi de starea clinică a pacientului. Numărul de unităţi de factor VIII administrat este exprimat în unităţi internaţionale (UI), stabilite conform standardului actual al concentraţiei stabilit de OMS privind medicamentele care conţin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procent (raportat la valoarea plasmatică normală la om), fie, de preferinţă, în unităţi internaţionale pe dl (raportat la standardul internaţional actual privind nivelul de factor VIII în plasmă).

O unitate internaţională (UI) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

2. Mod de administrare

Turoctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Turoctocog alfa pegol trebuie administrat prin injecţie intravenoasă (timp de aproximativ 2 minute) după reconstituirea pulberii cu 4 ml din solventul furnizat (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluţie injectabilă).

3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **50 UI de turoctocog alfa pegol per kg greutate corporală la fiecare 4 zile**. Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.

Doza la adolescenţi (12 ani şi peste) este aceeaşi cu cea pentru adulţi.

4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observaţia empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unităţi internaţionale (UI) necesare = greutatea corporală (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5

Cantitatea administrată şi frecvenţa de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacităţii clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % faţă de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Pentru tratamentul sângerărilor, se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg şi o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare:

Tabel nr. 5 - Recomandări privind tratamentul episoadelor hemoragice cu turoctocog alfa pegol

Intensitatea hemoragiei	Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (UI/dl sau % din cantitatea normală)[a])	Frecvenţa dozelor (ore)	Durata terapiei
Uşoară Hemartroză incipientă, sângerări musculare uşoare sau sângerări uşoare la nivelul cavităţii bucale	20 - 40	12 - 24	Până la eliminarea hemoragiei
Moderată Hemartroză extinsă, sângerări musculare, hematom	30 - 60	12 - 24	Până la eliminarea hemoragiei
Hemoragii severe sau ameninţătoare de viaţă	60 - 100	8 - 24	Până la eliminarea riscului

[a]) Doza necesară se stabileşte cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unităţi necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creşterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Doza şi intervalul de administrare pentru o intervenţie chirurgicală depind de procedura şi practica locală. Se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg şi o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore. Frecvenţa dozelor şi durata terapiei trebuie ajustate întotdeauna individual în funcţie de răspunsul clinic individual.

Datele din Tabelul nr. 6 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în intervenţiile chirurgicale:

Tabel nr. 6 - Recomandări privind administrarea turoctocog alfa pegol pentru managementul perioperator

Tipul procedurii chirurgicale	Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (%) (UI/dl)[a])	Frecvenţa dozelor (ore)	Durata terapiei
Intervenţii chirurgicale minore Inclusiv extracţii dentare	30 - 60	Cu o oră înainte de intervenţia chirurgicală Repetaţi după 24 de ore dacă este necesar	O doză unică sau repetaţi injecţia la fiecare 24 de ore timp de cel puţin o zi până la vindecare
Intervenţii chirurgicale majore	80 - 100 (pre- şi postoperator)	Cu o oră înainte de intervenţia chirurgicală pentru a avea activitatea factorului VIII în intervalul ţintă Repetaţi la fiecare 8 până la 24 de ore pentru a menţine activitatea factorului VIII în intervalul ţintă	Repetaţi injecţia la fiecare 8 până la 24 de ore, în funcţie de necesităţi, până la vindecarea plăgii Luaţi în considerare continuarea terapiei timp de încă 7 zile pentru a menţine activitatea factorului VIII între 30% şi 60% (UI/dl)

[a]) Doza necesară se stabileşte cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unităţi necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creşterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Copii şi adolescenţi

- Doza la adolescenţi (12 ani şi peste) este aceeaşi cu cea pentru adulţi.
- La copiii cu vârsta sub 12 ani siguranţa pe termen lung nu a fost stabilită.

V. CONTRAINDICAŢII:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Reacţii alergice cunoscute la proteinele provenite de la hamster.

VI. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

În cazuri rare au fost observate reacţii de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzaţie de arsură şi de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, înroşirea feţei, urticarie generalizată, cefalee, papule pruriginoase, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, nelinişte, tahicardie, senzaţie de constricţie toracică, senzaţie de furnicături, vărsături, wheezing) şi pot evolua în unele situaţii la anafilaxie severă (inclusiv şoc).

Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoţită de

reacţii de hipersensibilitate.

Atenţionări şi precauţii:

- în cazul apariţiei simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
- formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecţiunii, precum şi cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere. Relevanţa clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariţie a unui răspuns clinic insuficient, în comparaţie cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.
- Acest medicament conţine 30,5 mg de sodiu per flacon reconstituit, echivalent cu 1,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2,0 g sodiu pentru un adult.
- nu există experienţă referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii şi alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi al alăptării decât dacă este clar indicat.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare şi a statusului articular;
- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată şi a frecvenţei de repetare a perfuziilor.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de hamster.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum):

a) Trastuzumab deruxtecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

b) Trastuzumab deruxtecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (HER2 +1 la imunohistochimie sau HER2 +2 la imunohistochimie cu rezultat negativ la testare moleculara prin tehnici de hibridizare), cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante

Aceste indicaţii se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Pentru indicaţia prevazută la pct. I litera a)

- vârstă peste 18 ani;
- status de performanţă ECOG 0-2;
- **cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv** (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare în situ (ISH)), care au primit anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

Pentru indicaţia prevăzută la pct. I litera b)

- vârstă peste 18 ani;
- status de performanţă ECOG 0-2;
- **cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (**status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC +1 sau IHC 2+/ISH-) cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul bolii avansate (determinări secundare la distanta sau recidiva pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante)

III. Criterii de excludere/contraindicaţii

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Boala pulmonară interstiţială (BPI)/pneumonită(pentru pacienţii cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatică - tratamentul poate fi iniţiat la aprecierea medicului curant)
- Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic - la aprecierea medicului curant)

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

În scopul prevenirii erorilor de medicaţie, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit şi administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) şi nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, este recomandat să fie înregistrate (atât în documentele specifice farmaciei cât şi în foaia de observaţie) numele şi numărul lotului medicamentului administrat Boală pulmonară interstiţială/pneumonită

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială (BPI) şi/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab deruxtecan. Au fost observate rezultate letale. Pacienţii trebuie sfătuiţi să raporteze imediat tusea, dispneea, febra şi/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semnele şi simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienţii cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluaţi prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 0,5 mg/kg şi zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 şi poate fi reluat conform instrucţiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg şi zi sau echivalent) şi se va continua timp de cel puţin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puţin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie oprit definitiv la pacienţii care sunt diagnosticaţi cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienţii cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă pot fi expuşi unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită şi trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Neutropenie

În studiile clinice cu Trastuzumab deruxtecan au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluţie letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan şi înainte de administrarea fiecărei doze, precum şi conform indicaţiilor. În funcţie de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab deruxtecan.

Scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng

Scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile antiHER2. Trebuie să se efectueze testarea funcţională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziţie multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumab deruxtecan şi la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severă

Deoarece metabolizarea şi excreţia biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumab deruxtecan trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A şi gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A şi gp P, nu a avut ca rezultat nicio creştere semnificativă clinic (aproximativ 10 - 20%) a expunerilor la trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

Existenţa sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Enhertu. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan şi timp de cel puţin 7 luni după ultima doză.

Bărbaţii cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumab deruxtecan şi timp de cel puţin 4 luni după ultima doză.

Trastuzumab deruxtecan poate avea influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie informaţi să acţioneze cu prudenţă atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau ameţeală în timpul tratamentului cu trastuzumab deruxtecan.

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab deruxtecan este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Doza iniţială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumab deruxtecan pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

Premedicaţie

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greaţă şi/sau vărsături tardive. înainte de fiecare doză, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT3 şi/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum şi cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greaţă şi vărsăturilor induse de chimioterapie.

Doză întârziată sau omisă

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aştepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menţine un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza şi cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trastuzumab deruxtecan, conform recomandărilor din RCP.

Doza de Enhertu nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.

Modificările dozei în contextul reacţiilor adverse

1. Boală pulmonară interstiţială (BPI)/pneumonită

• BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):

- Se întrerupe administrarea trastuzumab deruxtecan până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:
  - o dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puţin de la data debutului, se menţine doza.
  - o dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel
- Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită

• BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste)

- Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
- Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită

2. Neutropenie

• Gradul 3 (sub 1,0 - 0,5 x 10^9/l)

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puţin, apoi se va menţine doza.

• Gradul 4 (sub 0,5 x 10^9/l)

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puţin.
- Se va reduce doza cu un nivel.

3. Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 x 10^9/l şi temperatură mai mare de 38,3° C sau temperatură susţinută de 38° C sau mai mare, timp de peste o oră.

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare.
- Se va reduce doza cu un nivel.

4. Fracţie de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) scăzută

• FEVS mai mare de 45% şi scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este cuprinsă între 10% şi 20%:

- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.

• FEVS cuprinsă între 40% şi 45% şi scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este mai mică de 10%:

- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.
- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.

• FEVS cuprinsă între 40% şi 45% şi scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este cuprinsă între 10% şi 20%:

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% faţă de valoarea iniţială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% faţă de valoarea iniţială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeaşi doză.

• FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută faţă de valoarea iniţială este mai mare de 20%:

- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
- Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută faţă de valoarea iniţială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

• Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) simptomatică:

- Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

VI. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
- sarcina/alăptare;
- reacţii adverse severe (BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste, Insuficienţă cardiacă congestivă (ICC) simptomatică)
- decizia medicului oncolog curant
- decizia/decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curenta

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 344 cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puţin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină şi un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepţia cazului în care pacienţii nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani

- Diagnostic de neoplasm mamar în stadiu local-avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puţin un regim de chimioterapie pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină şi un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepţia cazului în care pacienţii au contraindicaţii pentru administrarea acestor medicamente.
- Valori ale constantelor hematologice şi biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranţă. NB. Dacă pacienţii prezintă hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie acestea trebuie corectate înaintea iniţierii tratamentului cu eribulin

III. Criterii de excludere/:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 10^9/l la decizia de iniţiere a tratamentului
- Număr de trombocite < 100 x 10^9/l la decizia de iniţiere a tratamentului
- Sarcina

Contraindicaţii

- Hipersensibilitatea la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Alăptarea

IV. Tratament şi mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandată de eribulin este de 1,23 mg/m^2; se administrează intravenos, în 2 - 5 minute, în zilele 1 şi 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile

În UE, doza recomandată se referă la forma de bază a substanţei active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcţie de concentraţia soluţiei preparate pentru utilizare, care conţine eribulin 0,44 mg/ml, şi de doza recomandată, de 1,23 mg/m^2. Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcţie de concentraţia soluţiei preparate pentru utilizare

Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Doza nu trebuie diluată în soluţie perfuzabilă de glucoză 5%.

Modificări ale dozei

Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

Administrarea eribulin trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situaţii:

- Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10^9/l
- Număr de trombocite < 75 x 10^9/l
- Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4.

Reducerea dozei în timpul tratamentului

În tabelul 1 sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.

După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.

Tabel 1 - Recomandări privind reducerea dozei:

Reacţii adverse după administrarea precedentă a eribulin	Doza recomandată de eribulin
Hematologice:	0,97 mg/m^2
NAN < 0,5 x 10^9/l, care durează mai mult de 7 zile	
NAN < 1 x 10^9/l, neutropenie complicată cu febră sau infecţie	
Număr de trombocite < 25 x 10^9/l, trombocitopenie	
Număr de trombocite < 50 x 10^9/l, trombocitopenie cu complicaţii hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară	
Nehematologice:	
Orice reacţie adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent	
Reapariţia oricărei reacţii adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus	
În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m^2	0,62 mg/m^2
În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m^2	Se ia în considerare întreruperea administrării

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Eribulin trebuie evitat la pacienţii cu sindrom congenital de interval QT lung.

Pacienţilor de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilităţii permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulinum.

Eribulinum poate provoca reacţii adverse cum sunt fatigabilitate şi ameţeli, care pot avea influenţă mică sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţilor trebuie să li se recomande să nu conducă şi să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau ameţeli

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

Afectarea funcţiei hepatice ca urmare a metastazelor

Doza de eribulin recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m^2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 şi în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Doza de eribulin recomandată la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată (clasa Child- Pugh B) este de 0,62 mg/m^2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 şi în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa Child- Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la aceşti pacienţi.

Afectarea funcţiei hepatice ca urmare a cirozei hepatice

Acest grup de pacienţi nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienţi cu insuficienţă uşoară şi moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

Pacienţi cu insuficienţă renală

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienţi cu insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudenţă şi monitorizarea atentă privind siguranţa la toţi pacienţii cu insuficienţă renală.

Pacienţi vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcţie de vârsta pacientului .

Neuropatie periferică

Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie şi senzorială. Apariţia neurotoxicităţii periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).

În studiile clinice nu au fost incluşi pacienţi cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariţiei unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienţii cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparaţie cu pacienţii incluşi în studiu fără această afecţiune.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

V. Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistică periodică (CT sau RMN sau PET-CT) sau în funcţie de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparţinând medicului curant).

Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toţi pacienţii. Mielosupresia este dependentă de doză şi se manifestă în principal sub formă de neutropenie.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului şi în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.

Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este iniţiat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaşte faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia şi III, şi pacienţi cu tulburări electrolitice.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar în condiţiile scăderii dozei la 0.62 mg/m^2

- Decizia medicului
- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicala.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 345 cod (N05AX15): DCI CARIPRAZINUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul schizofreniei la adulţi (cod **312** conform CIM revizia a 10-a)
II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament
1. Criterii de includere
- Diagnostic confirmat de schizofrenie, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.
2. Criterii de excludere
- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.
III. Tratament
- Doza iniţială recomandată este de 1,5 mg. Creşterea dozelor se face progresiv, pe baza evaluării clinico-evolutive, cu câte 1,5 mg, o dată pe zi, până la doza eficace. Doza maximă zilnică este de 6 mg.
- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.
IV. Contraindicaţii
- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromcină, voriconazol, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil).
- Administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină).
V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
- Monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, mai ales la pacienţii cu boală cardiovasculară cunoscută.
- Monitorizarea periodică a glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat.
- Monitorizarea periodică a greutăţii şi IMC.
- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.
VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
Evaluarea tratamentului se face la câteva săptămâni de la iniţiere şi după fiecare ajustare a dozelor.
Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3 - 6 luni).
VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile, insuficienţă hepatică sau renală severă confirmată.
VIII. Prescriptori
Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.
Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 346 cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul episoadelor depresive majore la adulţi (cod **321** conform CIM revizia a 10-a)
II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament
1. Criterii de includere
- Diagnostic confirmat de depresie majoră, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.
2. Criterii de excludere
- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.
III. Tratament
- La pacienţii cu vârsta sub 65 de ani, doza zilnică iniţială şi de întreţinere este de 10mg. Modificarea dozelor se face pe baza evaluării clinico-evolutive, între 5 mg (doză minimă zilnică) şi 20 mg (doză maximă zilnică).
- La pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani, doza iniţială este de 5 mg (doza eficientă cea mai mică). Se recomandă precauţie la doze zilnice mai mari de 10mg la această categorie de pacienţi.
- Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu. Durata tratamentului după remiterea simptomelor depresive este de cel puţin 6 luni.
IV. Contraindicaţii
- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A.
V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- Prudenţă la asocierea unui alt antidepresiv.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.
VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice
Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3 - 6 luni).
VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului
Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.
VIII. Prescriptori
Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.
Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

I. Indicaţia terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)
Tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratament, în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la adulţii care nu au răspuns la cel puţin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever.
II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament
1. Criterii de includere
- Diagnostic confirmat de depresie rezistentă la tratament, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic, disponibilitate de prezentare într-o unitate sanitară de specialitate pentru administrarea tratamentului şi monitorizare post-administrare, conform graficului de administrare.

2. Criterii de excludere

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, contraindicaţii majore, vârsta sub 18 ani, pacienţi cu cu insuficienţă hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.

III. Tratament

Administrarea tratamentului se face în două etape, doar într-un cadru clinic adecvat:

1. Etapa de inducţie: săptămânile 1-4

- În ziua 1 se administrează doza de iniţiere. Dozele ulterioare vor fi administrare de două ori pe săptămână.

2. Etapa de întreţinere: începând cu săptămâna 5

- Pe parcursul săptămânilor 5-8, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână. Începând cu săptămâna 9, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni, în funcţie de răspunsul la tratament şi evoluţia clinică.

Antidepresivele orale recomandate pentru asociere sunt:

- SSRI - escitalopram sau sertralină. Cu prudenţă, pot fi administrate şi alte substanţe din această clasă.
- SNRI - duloxetină sau venlafaxină cu eliberare prelungită

Înaintea administrării, pacientul trebuie instruit să nu consume alimente cu 2 ore înainte, să nu folosească decongestionante nazale cu 1 oră înainte şi să nu consume băuturi cu 30 minute înainte. De asemenea, va fi instruit să nu planifice conducerea de autovehicule sau implicarea în activităţi care necesită vigilenţă mentală şi coordonare motorie până în ziua următoare, după un somn odihnitor.

Tensiunea arterială va fi măsurată înaintea administrării. Ca regulă, o valoare peste 140/90 mmHg impune evaluarea raportului risc-beneficiu pentru administrarea esketaminei.

Administrarea spray-ului nazal de esketamină se face de către pacient, sub supravegherea personalului medical, conform procedurii descrise în prospect.

După administrare, pacientul va fi monitorizat timp de 1 - 2 ore în privinţa tensiunii arteriale şi a stării de vigilenţă, putând părăsi unitatea sanitară atunci când starea generală este considerată stabilă de către medic. Pacientul nu va conduce autovehicule după administrarea tratamentului.

La sfârşitul perioadei de inducţie se va face o evaluare a beneficiului terapeutic pentru a aprecia oportunitatea de continuare a tratamentului în etapa de întreţinere. În situaţia în care pacientul prezintă indicaţie de continuare a administrării, durata tratamentului după ameliorarea simptomelor depresive este de cel puţin 6 luni.

Graficul de administrare şi ajustarea dozelor în funcţie de vârstă şi evoluţia clinică sunt redate în tabelul de mai jos.

Vizita	Adulţi < 65 ani	Adulţi ≥ 65 ani
Etapa de inducţie		
Săptămâna 1		
Iniţiere - Vizita 1	56 mg	28 mg
Vizita 2	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Săptămâna 2		
Vizitele 3 şi 4	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Săptămâna 3		
Vizitele 5 şi 6	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Săptămâna 4		
Vizitele 7 şi 8	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Etapa de întreţinere		
Săptămâna 5		
Vizita 9	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Săptămâna 6		
Vizita 10	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Săptămâna 7		
Vizita 11	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Săptămâna 8		
Vizita 12	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg
Din săptămâna 9		
Vizita 13 şi în continuare, la 1 sau 2 săptămâni	56 mg sau 84 mg	28 mg, 56 mg sau 84 mg

IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate sau intoleranţă.
- Tensiune arterială necontrolată terapeutic.
- Istoric de AVC sau boală anevrismală
- Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic
- Pacienţi cu antecedente de hemoragie intracerebrală

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
- Comorbidităţi psihiatrice (adicţii, tulburări psihotice, tulburare bipolară).
- Hipertiroidism care nu a fost suficient tratat
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.
- Spravato nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârsta fertilă şi care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie consiliată cât mai rapid posibil cu privire la riscul potenţial pentru făt şi opţiunile clinice/terapeutice.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate, după etapa de inducţie şi ulterior la 3 - 6 luni.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

VIII. Prescriptori

Iniţiere şi continuare: Medici din specialitatea psihiatrie din unităţile sanitare de specialitate prin care se derulează subprogramul P11.2 - Tulburare depresivă majoră.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 348, cod (J07BB02-03): DCI VACCIN GRIPAL*)

*) Introdus prin O. nr. 3.278/804/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii*, cu sau fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

---

* Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaţionale care beneficiază de prescrierea, eliberarea şi decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunităţii active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile.

1. Copiii cu vârsta ? 6 luni şi < 19 ani
2. Gravidele
3. Persoane cu vârsta ? 45 ani şi < 65 de ani, fără boli cronice
4. Persoane cu vârsta peste 65 de ani
5. Personal medico-sanitar şi auxiliar
6. Persoane cu vârsta ? 19 ani şi < 65 de ani şi care au cel puţin una dintre următoarele boli cronice:

a) obezitate;

b) boli cardiovasculare cronice;
c) boli respiratorii cronice;
d) boli metabolice;
e) boli renale cronice;
f) hepatopatie cronică;
g) patologie neurologică cronică;
h) malformaţii congenitale;
i) neoplazii;
j) terapie imunosupresoare, transplant, imunosupresie congenitală;
k) boli autoimune;
l) asplenie;
m) infecţie HIV/SIDA.
II. Administrare
Se administrează anual, înainte de debutul sezonului gripal, dar şi în timpul acestuia, începând cu luna septembrie.
Contraindicaţii absolute la vaccinurile gripale:
Reacţie alergică severă la un vaccin gripal administrat anterior sau la una din componentele vaccinurilor
False contraindicaţii la vaccinurile gripale:
- istoric familial al oricăror reacţii adverse după imunizare;
- antecedente de boală;
- contactul cu o boală infecţioasă;
- naştere prematură;
- astm, eczemă sau febra fânului;
- boală uşoară autolimitată, fără febră, de exemplu, rinoree;
- tratament cu antibiotice, steroizi topici şi inhalatori;
- sarcină la unul din membrii familiei;
- alăptare;
- antecedente de icter;
- sugar sau copil subponderal;
- antecedente personale sau familiale apropiate (părinte, frate) de convulsii febrile sau epilepsie;
- intervenţie chirurgicală recentă sau programată;
- anestezie generală iminentă;
- istoric de imunizare necunoscut sau insuficient documentat;
- deficit de G6PD;
- intoleranţe alimentare;
- tratament cu interferoni şi alţi imunomodulatori neimunosupresivi.
Particularităţile vaccinurilor vii atenuate (denumire comercială: Fluenz Tetra)
Se vor administra la copiii şi adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 24 de luni şi mai puţin de 18 ani.
Schema de administrare:
1. o doză, anual, cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară);
2. la copiii care se află la prima administrare din viaţă, 2 doze cu administrare intranazală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară) la un interval de minimum o lună.
Contraindicaţii absolute:
- hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi (de exemplu, gelatină) sau la gentamicină;
- reacţie alergică severă (de exemplu, anafilaxie) la ouă sau la proteinele din ou (de exemplu, ovalbumină);
- copii şi adolescenţi cu imunodeficienţă clinică datorată unor afecţiuni sau terapiei imunosupresive, cum sunt: leucemii acute şi cronice; limfom; infecţie simptomatică cu HIV; deficienţe ale imunităţii celulare şi doze mari de corticosteroizi;
- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani cărora li se administrează tratament cu salicilaţi, datorită asocierii sindromului Reye cu administrarea de salicilaţi în cursul infecţiei cu tulpini de virus gripal de tip "sălbatic".
Contraindicaţii temporare:
Nu se administrează pe perioada sarcinii.
Nu trebuie administrat copiilor şi adolescenţilor cu astm bronşic sever şi wheezing activ.
Boli acute febrile.
Precauţii:
Persoanele cărora li se administrează vaccinul trebuie să evite, pe cât posibil, contactul apropiat cu persoane care sunt sever imunocompromise (de exemplu, persoane cărora li se face un transplant de măduvă osoasă şi care necesită izolare) timp de 1 - 2 săptămâni după vaccinare.
False contraindicaţii:
Nu este contraindicată utilizarea la persoane cu infecţie asimptomatică cu HIV sau la persoane cărora li se administrează corticosteroizi de uz topic/pe cale inhalatorie sau doze mici de corticosteroizi (sub 10 mg/zi) pe cale sistemică sau la cele cărora li se administrează corticosteroizi ca terapie de substituţie, de exemplu pentru insuficienţă suprarenală.
Particularităţile vaccinurilor inactivate cu doză standard (denumiri comerciale: Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra)
Se vor administra la adulţi, inclusiv gravide, adolescenţi şi copii cu vârsta de 6 luni şi peste.
Schema de administrare:
1. copii cu vârsta de 6 luni şi peste, adolescenţi şi adulţi: 0,5 ml, i.m. sau s.c.;
2. la copii cu vârsta mai mică de 9 ani care nu au mai fost vaccinaţi anterior cu un vaccin gripal sezonier: o a doua doză de 0,5 ml va fi administrată la un interval de timp de cel puţin 4 săptămâni.
Contraindicaţii absolute:
Hipersensibilitate la substanţele active, la oricare dintre excipienţi sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ou (ovalbumină, proteine de pui), neomicină, formaldehidă şi octoxinol-9
Contraindicaţii temporare:
Imunizarea trebuie amânată la pacienţii cu afecţiuni febrile sau infecţii acute.
Precauţii:
Pacienţii care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei.
La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin şi compresia ulterioară la locul administrării fără fricţiune.
Particularităţile vaccinurilor inactivate cu doză crescută (denumire comercială: Efluelda)
Se administrează cu prioritate la persoanele care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:
1. vârsta peste 65 de ani,
2. cel puţin 2 boli cronice distincte care fac parte din cele menţionate la criterii de eligibilitate.
La această categorie se pot administra vaccinurile inactivate cu doză standard în caz de indisponibilitate pentru vaccinurile inactivate cu doză crescută.
Acest vaccin nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi.
Schema de administrare:
Se administrează 0,7 ml, i.m. sau s.c.
Contraindicaţii absolute:
Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ouăle (ovalbumină, proteine de pui) şi formaldehidă
Contraindicaţii temporare:
Vaccinarea trebuie amânată la pacienţii cu boală febrilă acută până la remiterea febrei.
Precauţii:
Pacienţii care au suferit sindrom Guillain-Barré (SGB), apărut în decurs de 6 săptămâni de la orice vaccinare anterioară împotriva gripei.
La persoanele cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare, inclusiv tratamente anticoagulante, poate surveni sângerarea. Se recomandă administrarea subcutanată sau intramusculară cu un ac fin şi compresia

ulterioară la locul administrării fără fricţiune.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori

Medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate

Medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, de boli infecţioase, pediatri;
2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi să aibă obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 349 cod (J07AL02): DCI VACCIN PNEUMOCOCIC POLIZAHARIDIC*)

*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

1. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. copiii cu vârsta < 19 ani, născuţi înainte de 1.10.2017*);
2. persoane cu vârsta ≥ 19 ani şi < 65 de ani, aflate într-una dintre următoarele situaţii:

2.1. infecţie HIV/SIDA;
2.2. asplenie;
2.3. siclemia;
2.4. boli respiratorii cronice;
2.5. boli renale cronice;
2.6. implant cohlear;
2.7. terapie imunosupresoare;
2.8. transplant;
2.9. imunosupresia congenitală;
2.10. drenaj ventricular extern;
2.11. diabet zaharat;
2.12. boli cardiovasculare;
2.13. hepatopatii cronice;
2.14. leucemii, limfoame, mielom multiplu;

3. persoane cu vârsta ≥ 65 de ani şi peste;
4. personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar.

_____

*) Copiii născuţi după 1.10.2017 sunt vaccinaţi antipneumococic cu produse achiziţionate de Ministerul Sănătăţii în cadrul Programului naţional de vaccinare (PNV). Copiii restanţieri născuţi după această dată vor fi recuperaţi cu produse achiziţionate de Ministerul Sănătăţii în cadrul PNV.

2. Administrare

Pentru copiii şi adolescenţii cu vârsta sub 19 ani, născuţi înainte de 1.10.2017, cu risc crescut de a dezvolta o infecţie cu **Streptococcus pneumoniae** ca urmare a unei boli de bază, se va face o vaccinare secvenţială, respectiv administrarea primei secvenţe cu unul dintre vaccinurile pneumococice conjugate cu 13 sau 15 valenţe.

Pentru adulţii cu risc crescut de a dezvolta o infecţie cu **Streptococcus pneumoniae** ca urmare a unei boli de bază se va face o vaccinare secvenţială, respectiv administrarea primei secvenţe cu unul dintre vaccinurile pneumococice conjugate cu 13, 15 sau 20 de valenţe.

Schema secvenţială constă în:

1. administrarea unei singure doze de vaccin pneumococic conjugat cu 20 de valenţe (PCV 20); sau
2. o doză de vaccin pneumococic conjugat cu 13 (PCV 13) sau 15 valenţe (PCV 15), urmată de o doză de PPSV 23*) la mai mult de un an.

_____

*) În prezent, PPSV 23 nu este compensat.

Pentru copii, adolescenţi şi adulţi zonele de elecţie unde se va administra vaccinul prin injectare intramusculară sunt muşchiul deltoid, la nivelul regiunii superioare a braţului.

La persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecţiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat pe cale subcutanată, dacă beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscurile.

Contraindicaţii absolute:

pacienţii cu istoric cunoscut de anafilaxie la oricare component al vaccinului pneumococic polizaharidic conjugat.

Contraindicaţii relative (precauţii de administrare):

Afecţiunile acute uşoare (răceala etc.) nu vor contraindica vaccinarea.

Particularităţile vaccinului penumococic conjugat cu 13 valenţe (denumire comercială Prevenar 13):

a) copii şi adolescenţi cu vârsta ≤ 17 ani născuţi înainte de 1.10.2017 - se administrează o singură doză, de 0,5 ml;

b) adulţi cu vârsta ≥ 18 ani şi vârstnici - se administrează o singură doză, de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Prevenar 13 nu a fost stabilită;

c) la persoanele cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), schema de imunizare recomandată constă din patru doze de Prevenar 13, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară constă din trei doze, cu prima doză administrată la 3 până la 6 luni după TCSH şi cu un interval de cel puţin 1 lună între doze. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia doză.

Particularităţile vaccinului penumococic conjugat cu 15 valenţe (denumire comercială Vaxneuvance):

a) copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani născuţi înainte de 1.10.2017 - se administrează o singură doză, de 0,5 ml;

b) adulţi cu vârsta ≥ 18 ani - se administrează o singură doză, de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Vaxneuvance nu a fost stabilită;

c) la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 şi 49 de ani cu factori de risc pentru boala pneumococică prevăzute la punctul 1 subpunctul 2 se pot administra una sau mai multe doze de Vaxneuvance în acord cu recomandările specifice.

Particularităţile vaccinului penumococic conjugat cu 20 de valenţe (denumire comercială Apexxnar):

Persoane cu vârsta de 18 ani şi peste - se administrează o singură doză de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o doză ulterioară de Apexxnar nu a fost stabilită. Nu există date disponibile pentru Apexxnar privind vaccinarea secvenţială cu alte vaccinuri pneumococice sau o doză de rapel.

3. Medici prescriptori

Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 350 cod (J07AH08-09): DCI VACCIN MENINGOCOCIC*)

*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:

1. Pacienţii cu imunosupresie de diverse cauze şi afecţiuni cronice, cu vârsta ≥ 6 luni şi < 65 ani, aflaţi în una dintre următoarele situaţii:
1.1. persoane cu infecţie HIV/SIDA;
1.2. asplenie;
1.3. siclemia;
1.4. boli oncologice;
1.5. terapie cu imunosupresoare;
1.6. transplant;
1.7. imunosupresie;
1.8. persoane cu deficienţe persistente de componente ale complementului, pacienţi care primesc recomandarea de tratament cu inhibitori de complement (anticorpi monoclonali umanizaţi) ex: **pacienţii cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), Miastenia gravis generalizată (MGg) şi Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)**;
2. persoane cu vârsta de 65 de ani şi peste.
II. Administrare:
- administrare pe cale intramuscular profund, la nivelul muşchiului deltoid, la persoanele cu vârsta de peste 1 an sau la nivelul musculaturii antero-laterale a coapsei, la sugarii cu vârsta sub 1 an;
- vaccinurile vor fi administrate cu precauţie persoanelor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare care poate contraindica injectarea intramusculară, cu excepţia cazului în care beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscul de administrare.
Schema de vaccinare
1. Vaccinul meningococic tetravalent A, C, W, Y (conjugat cu proteina transportoare pentru toxoidul tetanic) se poate administra după următoarele scheme:
A. Nimenrix
- sugari cu vârsta de la 6 luni, copii, adolescenţi şi adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml. Necesitatea unei doze primare suplimentare poate fi considerată adecvată pentru persoanele cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.
Doza de rapel la copiii vaccinaţi începând cu vârsta de 6 luni se va administra în al doilea an de viaţă. Pentru copiii vaccinaţi începând cu vârsta de peste 1 an, adolescenţi şi adulţi, doza de rapel se va administra la 10 ani.
În situaţia persoanelor cu expunere potenţial continuă şi cu risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, doza de rapel poate fi administrată la fiecare 5 ani, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.
B. MenQuadfi
- Copii cu vârsta de 12 luni şi peste, adolescenţi, adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml;
- o singură doză de MenQuadfi de 0,5 ml poate fi utilizată pentru rapelul la vaccinare al subiecţilor cărora li s-a administrat anterior un vaccin meningococic care conţine aceleaşi serogrupuri. Doza de rapel se va administra la 7 ani de la prima vaccinare.
C. Menveo
- Copii începând cu vârsta de 2 ani şi peste, adolescenţi, adulţi pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml;
- Nu se recomandă utilizarea la persoanele cu vârsta peste 65 de ani (nu există date disponibile);
- Menveo poate fi administrat ca doză de rapel la subiecţii care au fost vaccinaţi anterior cu Menveo, cu alte vaccinuri meningococice conjugate sau cu alte vaccinuri polizaharidice
meningococice neconjugate. Doza de rapel se va administra la 5 ani de la prima vaccinare.
2. Vaccinul meningococic monovalent pentru serogrupul B (rADN, component, adsorbit - denumire comercială Bexsero) se poate administra după următoarele scheme:
- sugari cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 luni, două doze a câte 0,5 ml la interval de cel puţin 2 luni între dozele vaccinării primare; o doză de rapel în al doilea an de viaţă, cu un interval de cel puţin 2 luni între dozele de vaccinare primară şi doza de rapel;
- copii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 23 de luni, două doze a câte 0,5 ml la cel puţin 2 luni interval între dozele de vaccinare primară; o doză de rapel, la un interval de 12 luni şi 23 de luni între dozele vaccinării primare şi doza de rapel;
- copii cu vârsta între 2 şi 10 ani, adolescenţi peste vârsta de 11 ani şi adulţi cu vârsta ≤ 50 de ani, două doze a câte 0,5 ml la cel puţin 1 lună interval; o doză de rapel ar trebui luată în considerare în cazul persoanelor cu expunere potenţial continuă şi risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.
Nu se recomandă utilizarea la persoanele cu vârsta peste 50 de ani (nu există date disponibile).
3. Vaccinul meningococic monovalent pentru serogrupul B (recombinant, adsorbit - denumire comercială Trumenba) se poate administra după următoarele scheme începând cu vârsta de 10 ani:
- două doze administrate la interval de minimum 6 luni între ele sau trei doze, dintre care primele două doze administrate la cel puţin 1 lună interval, urmate de o a treia doză după o perioadă de cel puţin 4 luni;
- la pacienţii cu expunere potenţial continuă şi risc de a dezvolta o infecţie meningococică severă, poate fi administrată o doză de rapel suplimentară, în conformitate cu recomandările naţionale şi internaţionale.
Contraindicaţii absolute:
hipersensibilitate la substanţele active sau la excipienţi, conţinute în oricare dintre preparatele vaccinale.
Contraindicaţii temporare:
- bolile acute febrile severe.
False contraindicaţii:
- reacţii locale adverse de intensitate redusă sau medie (tumefiere locală, eritem local etc.), subfebrilitate sau febră moderată după o primă doză de vaccin, sincopă la administrarea primei doze de vaccin;
- administrarea de antibiotice;
- perioada de convalescenţă a unei boli;
- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecţioasă;
- istoric personal sau al unor rude de alergie la peniciline sau alte antibiotice care nu fac parte din componenţa vaccinului;
- vaccinarea contacţilor unei gravide sau a unui pacient cu imunodeficienţă;
- pacienţii infectaţi cu HIV în absenţa unor simptome clinic manifeste.
Precauţii:
Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului, doza administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2° C - 8° C.
III. Medici prescriptori:
- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori: (1) medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie, (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.
Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 351 cod (J07BK01): DCI VACCIN VARICELIC VIU ATENUAT*)

*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:
Contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) ai persoanelor cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană.
II. Administrare:
- administrarea pe cale subcutană sau intramusculară în muşchiul deltoid şi eventual în zona antero-externă a

coapsei la copii;
- la pacienţii cu trombocitopenie sau orice tulburări de coagulare, vaccinul trebuie administrat doar subcutanat.

Schema de vaccinare:
- Vaccinarea poate fi efectuată peste vârsta de 12 luni prin administrarea a două doze la interval de 4, respectiv 6 - 8 săptămâni, în funcţie de preparatul vaccinal şi recomandările producătorului, dar nu mai puţin de 4 săptămâni între cele două doze.

Particularităţile vaccinului varicelic viu atenuat:
1. Varilrix
- se administrează două doze. A doua doză trebuie administrată, în general, la interval de minimum 6 săptămâni după prima doză;
- este permisă interschimbarea în situaţiile de indisponibilitate în piaţă a unuia dintre medicamente, după cum urmează:
a) la persoanele cărora li s-a administrat deja o doză dintr-un alt vaccin care conţine virus varicelic poate fi administrată o singură doză de Varilrix;
b) se poate administra o singură doză de Varilrix, urmată de administrarea unei singure doze dintr-un alt vaccin care conţine virus varicelic.
2. Varivax
- la persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 luni şi 12 ani trebuie să existe un interval de cel puţin o lună între administrarea primei şi celei de-a doua doze;
- persoanelor cu vârsta de 13 ani şi peste trebuie să li se administreze două doze, la interval de 4 - 8 săptămâni;
- nu există date cu privire la eficacitatea protecţiei sau răspunsurile imune faţă de Varivax la persoane seronegative cu vârsta peste 65 de ani;
- necesitatea administrării unor doze de rapel nu a fost încă stabilită.

Contraindicaţii:
- reacţie alergica severă după administrarea unei doze de vaccin varicelic în antecedente sau la o substanţă componente din vaccin;
- imunodeficienţă severă cunoscută (ex: chimioterapie, imunodeficienţă congenitală sau dobândită de diverse cauze, terapie cu produse care induc imunosupresie pe termen lung, pacienţi cu infecţie HIV şi CD4 < 200);
- sarcină în evoluţie.

False contraindicaţii:
- boli acute cu simptome minore, cu sau fără febră;
- reacţii postvaccinare locale de intensitate redusă sau medie (tumefiere locală, eritem local etc.), subfebrilitate sau febră de intensitate redusă (până la 38° C) după o primă doză de vaccin;
- dermatită de contact sau alte boli dermatologice cronice cunoscute şi la care medicul specialist opinează că nu există contraindicaţie de vaccinare;
- administrarea de antibiotice;
- perioada de convalescenţă;
- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecţioasă;
- istoric personal sau al unor rude de alergie la peniciline sau alte antibiotice;
- pacienţii infectaţi HIV, cu un nivel al CD4 ≥ 200, în absenţa unor simptome clinic manifeste.

Precauţii:
- femeile aflate în perioada vârstei fertile pot efectua vaccinarea în afara stării de graviditate, respectiv anterior sarcinii sau imediat postpartum dacă prezintă absenţa imunităţii faţă de infecţia cu virusul varicelic, inclusiv dacă alăptează. Femeile trebuie să evite o sarcină/o nouă sarcină timp de 1 lună după fiecare doză de vaccin împotriva varicelei;
- evitarea pe cât posibil a contactul imediat după vaccinare cu următoarele persoane: care prezintă imunosupresie severă; femei în perioada graviditătii care nu au avut varicelă în antecedente sau nu au fost vaccinate; nou-născuţi ale căror mame nu au avut varicelă sau nu au fost vaccinate;
- administrare recentă (sub 12 luni) de imunoglobuline - intervalul minim depinde de produs;
- boli acute în evoluţie cu simptome importante în prezenţa sau absenţa febrei;
- boli cronice în perioada de decompensare.

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului, doza administrată va fi păstrată (eventual transportată şi păstrată) în condiţii standard, la frigider la 2° C - 8° C.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:
- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori: (1) medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie; (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 352 cod (J07AJ52): DCI VACCIN DIFTERO-TETANO-PERTUSSIS ACELULAR*)

*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate
1. gravide;
2. rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară, pentru adulţi, în raport cu antecedentele vaccinale;
3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoietice;
4. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant.

II. Administrare
Vaccinul (adsorbit) difterо-tetano-pertussis acelular - dTpa (denumire comercială Adacel) - se administrează o doză (0,5 ml) prin injectare intramusculară (IM) de preferinţă în muşchiul deltoid la:
1. gravide, recomandat în intervalul dintre săptămâna 27 - 36 la fiecare sarcină;
2. adulţi, rapel o dată la 10 ani, în raport cu antecedentele vaccinale. Se va administra rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară sau se reia schema de vaccinare în situaţia în care nu există antecedente vaccinale sau nu sunt cunoscute;
3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoietice, cu vârsta > 14 ani*); vaccinarea se poate realiza cu cel puţin 3 săptămâni înainte de transplant şi la 3 - 6 luni după acesta;
4. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant, cu vârsta > 14 ani*).

NOTĂ:
La persoane tratate cu anticoagulante, cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecţiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat prin injectare subcutanată profundă, dacă beneficiul potenţial depăşeşte în mod clar riscurile.

*) Persoanele care primesc transplant de celule stem se consideră nevaccinate.

Copiii au acces prin Programul Naţional de Imunizare şi aceste recomandări sunt destinate adulţilor.

Contraindicaţii absolute:
- antecedente de reacţii anafilactice la un vaccin care conţine dTpa sau componente ale acestuia.

Contraindicaţii temporare:
- afecţiuni febrile > 40° C.

Vaccinarea trebuie precedată de anamneză (în special referitor la istoricul vaccinării şi la apariţia unor evenimente adverse) şi de un examen clinic. Prezenţa unei infecţii minore şi/sau a subfebrilităţii nu trebuie să ducă la amânarea vaccinării.
- tratament imunosupresor - Imunogenitatea vaccinului poate fi redusă de tratament imunosupresor concomitent. Se recomandă amânarea vaccinării până la sfârşitul unui astfel de tratament concomitent;

- vaccinarea persoanelor cu imunodeficienţă cronică, cum sunt persoanele infectate cu HIV, este recomandată chiar dacă răspunsul imun poate fi limitat;
- vaccinul împotriva pertussis nu trebuie administrat persoanelor cu boli neurologice necontrolate terapeutic, cu epilepsie necontrolată terapeutic sau encefalopatie progresivă, până la stabilirea unui tratament şi stabilizarea afecţiunii.

Precauţii:

Vaccinul nu se administrează pe cale intravasculară, intradermică sau în zona fesieră.

Pentru siguranţa şi asigurarea eficacităţii vaccinului se recomandă ferm păstrarea lanţului de frig. Doza administrată va fi transportată şi păstrată la 2 - 8° C.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din alte specialităţi care deţin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori au contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, deţin cont în RENV, înregistrează administrarea vaccinului, raportează RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 353 cod (J07BD52): DCI VACCIN RUJEOLIC, RUBEOLIC, URLIAN (ROR)*)

*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

1. persoane cu transplant medular;
2. contacţii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) ai persoanelor cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană.

II. Administrare

Mod de administrare

Persoanele posttransplant medular pot fi vaccinate cu vaccinul ROR la 24 luni posttransplant dacă sunt considerate imunocompetente.

Vaccinul trebuie să fie injectat subcutanat (s.c.) sau intramuscular (i.m.) în regiunea deltoidiană sau în regiunea anterolaterală a coapsei.

Vaccinul trebuie administrat obligatoriu subcutanat la pacienţi cu trombocitopenie sau cu orice tulburare de coagulare.

Vaccinul ROR poate fi administrat în aceeaşi şedinţă vaccinală cu unul sau mai multe vaccinuri inactivate (gripal, DTaP, IPV, Haemophilus influenzae tip B, vaccin împotriva hepatitei B, vaccin pneumococic, COVID-19), în locuri de administrare diferite.

Vaccinul ROR poate fi administrat concomitent sau cu o lună înainte sau cu o lună după administrarea altor vaccinuri cu virusuri vii (vaccin varicelic, zosterian, rotaviral, împotriva febrei galbene).

Particularităţile vaccinului ROR cu virusuri vii atenuate (denumire comercială M-M-Rvaxpro şi Priorix)

Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I cu vârsta de 12 luni şi peste, 1 doză la o dată aleasă. Pentru persoanele care nu au prezentat răspuns imunologic la prima doză se poate administra o a doua doză la cel puţin 4 săptămâni după prima doză.

Contraindicaţii absolute la vaccinul ROR:

- reacţii anafilactice în antecedente la acelaşi vaccin sau la componente ale vaccinului, antecedente de hipersensibilitate la orice vaccinuri rujeolice, urliene sau rubeolice sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv neomicină;
- imunodeficienţă primară sau secundară umorală sau celulară severă, de exemplu: imunodeficienţă combinată severă, hipogamaglobulinemie şi SIDA sau infecţie cu HIV simptomatică sau un procent de limfocite-T CD4+ specific vârstei la copii cu vârsta sub 12 luni: CD4+ < 25%; copii cu vârsta între 12 şi 35 luni: CD4+ < 20%; copii cu vârsta între 36 şi 59 luni: CD4+ < 15%, la adulţi nr. limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm^3.

False contraindicaţii la vaccinul ROR - vaccinarea poate fi efectuată în aceste cazuri:

- persoanele cărora li se administrează corticosteroizi topic, inhalator sau parenteral în doze mici (de exemplu, pentru terapia crizei astmului sau terapia de substituţie). O doză de corticosteroizi imunosupresoare este considerată a fi de 20 mg sau 2 mg/kg greutate corporală pe zi de prednison sau echivalent timp de ≥ 2 săptămâni;
- antecedente heredo-colaterale de imunodeficienţă congenitală sau ereditară. Se administrează cu precauţie, doar dacă beneficiile depăşesc riscurile;
- IACRS, afecţiuni acute nonfebrile;
- atopia (rinita, conjuctivita, astmul bronşic, dermatita atopică);
- intervenţii chirurgicale sau stomatologice;
- investigaţii de rutină pentru alte afecţiuni;
- diareea cu afebrilitate;
- alergia la ou;
- bolile neurologice;
- infecţie HIV asimptomatică sau uşor simptomatică;
- test cutanat la tuberculină pozitiv;
- testare simultană cu tuberculină;
- alăptarea;
- antecedente personale sau herodo-colaterale de convulsii sau leziuni cerebrale. Se administrează cu precauţie, doar dacă beneficiile depăşesc riscurile;
- sarcina la contacţii persoanei vaccinate (contact apropiat al persoanei vaccinate cu o persoană cu imunosupresie).

Contraindicaţii temporare la vaccinul ROR:

- sarcina. În plus, sarcina trebuie evitată timp de 1 lună după vaccinare;
- tuberculoză activă netratată. Persoanele care se află în tratament pot fi vaccinate;
- discrazii sanguine, leucemii, limfoame de orice tip sau alte neoplasme maligne care afectează sistemele hematopoietic şi limfatic;
- afecţiuni febrile (boli cu febră > 38,5° C);
- imediat posttransplant medular. Pacientul poate fi vaccinat ROR la 24 luni posttransplant medular, dacă subiectul devine imunocompetent;
- vaccinurile viu atenuate nu se administrează la pacienţii cu transplant medular care prezintă sindrom cronic de grefă contra gazdei (SGCG) activ;
- imunodeficienţa tranzitorie (limfociteT CD4+ mai mici de 200/mm^3);
- terapie imunosupresivă curentă (inclusiv doze mari de corticosteroizi - peste 20 mg/kg corp prednison.

Precauţii:

- în cazul donatorului de celule stem sau transplant organe solide, vaccinarea va fi efectuată cu cel puţin 4 săptămâni anterior donării;
- în cazul primitorului de transplant, atunci când este necesar tratament imunosupresor anterior, vaccinul va fi administrat cu ≥ 4 săptămâni anterior curei imunosupresoare;
- administrarea de produse din sânge care conţin anticorpi antirujeolici, antiurlieni sau antirubeolici, inclusiv preparate cu imunoglobulină, trebuie evitată timp de 1 lună după administrarea unei doze de M-M-RvaxPro, cu excepţia cazului când este considerată esenţială.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării

administrării vaccinului şi raportării RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 354 cod (J07BC01): DCI VACCIN HEPATITIC B*)

*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţie medicală de care beneficiază asiguraţii, fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:
1. persoane dializate nevaccinate înainte de 1995 sau pacienţi dializaţi cronic care necesită doze booster (rapel) documentate serologic;
2. persoane cu infecţie HIV/SIDA;
3. persoane cu transplant de organe, ţesuturi sau celule de origine umană;
4. persoane care beneficiază de terapie imunosupresoare;
5. contacţii direcţi ai cazurilor confirmate cu hepatită B;
6. persoane cu hepatopatii cronice (hepatită C, ciroză, ficat nonalcoolic, hepatită autoimună, nivel persistent al ALT/AST de 2 ori mai mare decât normalul);
7. personal de specialitate medico-sanitar şi auxiliar sanitar nevaccinat sau cu nivel al Ac antiHBs mai mic de 10 UI, după 3 doze de vaccin hepatitic B;
8. persoane cu asplenie;
9. persoane cu diabet zaharat pentru grupa de vârstă 19 - 59 de ani; pentru persoanele cu vârsta peste 60 de ani, recomandarea rămâne la latitudinea medicului curant;
10. persoane cu boli ereditare predispozante pentru ciroza hepatică: boala Wilson, deficit de alpha-1 antitripsină, hemocromatoză.

II. Administrare

Se utilizează vaccinul recombinant împotriva hepatitei B care conţine antigenul major de suprafaţă al virusului, obţinut prin tehnologia ADN recombinant, pentru persoanele prevăzute la pct. I neimunizate anterior faţă de infecţiile produse de toate subtipurile cunoscute de VHB.

Vaccinul trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană, atât la adulţi, cât şi la copii.

Vaccinul nu trebuie administrat în regiunea fesieră sau intradermic, deoarece răspunsul imun poate fi redus.

În mod excepţional, vaccinul poate fi administrat subcutanat, la pacienţii cu trombocitopenie sau alte tulburări de coagulare.

Vaccinarea nu este contraindicată în timpul sarcinii, dar de obicei nu este administrată de rutină femeilor gravide cu risc scăzut de infectare. Cu toate acestea, dacă riscul de infectare este crescut, poate fi luată în considerare vaccinarea în timpul sarcinii.

Particularităţile vaccinului hepatitic B concentraţia 10 µg/0,5 ml (denumire comercială Engerix B 10 µg/0,5 ml, Euvax B pediatric 10 µg/0,5 ml)

Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I, cu vârsta < 16 ani.

I. Schema de imunizare primară:

a) 1 doză (0,5 ml) la 0, 1 şi 6 luni necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecţie, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs. A doua doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doză se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze;

b) 1 doză (0,5 ml) la 0, 1 şi 2 luni conferă protecţie mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB.

II. Rapel:

a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoşi, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 şi 6 luni;

b) pentru pacienţii cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;

c) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacienţii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

Particularităţile vaccinului hepatitic B concentraţia 20 µg/1 ml (denumire comercială Engerix B 20 µg/1 ml, Euvax B adult 20 µg/1 ml)

Se administrează subgrupelor populaţionale prevăzute la pct. I, cu vârsta ≥ 16 ani.

I. Schema de imunizare primară:

a) 1 doză (1 ml) la 0, 1 şi 6 luni (necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecţie, dar determină producerea unor titruri mai înalte de anticorpi anti-HBs). A doua doză se administrează la 1 lună de la administrarea primei doze. A treia doză se administrează la 6 luni de la administrarea primei doze;

b) 1 doză (1 ml) la 0, 1 şi 2 luni conferă protecţie mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB;

c) la pacienţii hemodializaţi cronic - câte 2 doze (2 ml) la 0, 1, 2 şi 6 luni. Schema de imunizare poate fi ajustată, în vederea menţinerii unui titru de anticorpi anti HBs peste nivelul protector acceptat de 10 UI/L.

II. Rapel:

a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoşi, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 şi 6 luni;

b) pentru pacienţii cu risc crescut de a contacta HBV, dacă titrul Ac anti-HBs scade sub 10 UI/l, este oportună administrarea unei doze de rapel;

c) 1 doză de rapel la 12 luni de la administrarea primei doze, la pacienţii la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

III. Contraindicaţii şi precauţii

Contraindicaţii absolute:

- hipersensibilitate cunoscută la componentele vaccinului împotriva hepatitei B (cum ar fi drojdia sau proteinele din ouă);
- reacţie severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B.

False contraindicaţii:

- alergii minore sau condiţii medicale comune, care nu au legătură cu componentele vaccinului, nu constituie contraindicaţii;
- alergii la antibiotice sau alte medicamente;
- în general, vaccinul împotriva hepatitei B este considerat sigur pentru majoritatea persoanelor.

Contraindicaţii temporare:

- boală acută cu febră moderată sau severă. Se poate amâna vaccinarea până când persoana este recuperată complet.

În cazul unei reacţii alergice minore la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, vaccinarea poate fi amânată până se efectuează o evaluare medicală adecvată.

Precauţii:

- dacă persoana a avut o reacţie severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, se poate efectua o evaluare medicală detaliată pentru a decide dacă beneficiile vaccinării depăşesc riscurile potenţiale;
- persoanele cu sistem imunitar slăbit sau care primesc tratamente imunosupresoare ar trebui să fie conştiente că răspunsul la vaccin poate fi mai scăzut. Cu toate acestea, vaccinarea poate fi încă benefică în astfel de cazuri, deoarece poate oferi o anumită protecţie împotriva hepatitei B;
- se justifică evaluarea titrului de AcHBs la o lună după completarea schemei de vaccinare la 0, 1 şi 6 luni.

IV. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori: (1) medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie; (2) medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 355 cod (J07BM03): DCI VACCIN PAPILOMAVIRUS*)

*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

I. Criterii de eligibilitate pentru prescripţia medicală de care beneficiază asiguraţii*), cu sau fără contribuţie personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

1. persoane (de ambele sexe) cu vârsta ≥ 11 ani şi < 19 ani;
2. femei cu vârsta ≥ 19 ani şi ≤ 45 ani.

_____

*) Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaţionale care beneficiază de prescrierea, eliberarea şi decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunităţii active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile.

II. Administrare

1. Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Locul de injectare preferat este în regiunea deltoidiană a braţului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeaşi seringă cu niciun alt vaccin şi soluţie. Dacă vaccinul trebuie administrat în acelaşi timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injectare.

Se recomandă continuarea schemei de vaccinare cu acelaşi tip de vaccin cu care s-a iniţiat schema.

2. Schema de vaccinare cu vaccin papilomavirus uman 9-valent (denumire comercială Gardasil 9)

Se recomandă ca prima administrare a vaccinului să se realizeze până la vârsta de 14 ani.

Vaccinul se poate administra în următoarele scheme:

a) persoane cu vârsta de 11 până la 14 ani inclusiv, la momentul primei administrări: schema cu 2 doze (0, 6 - 13 luni). A doua doză trebuie administrată într-un interval de 6 până la 13 luni după prima doză;

b) persoane cu vârsta de 15 ani şi peste la momentul primei administrări:

Se utilizează schema cu 3 doze (0, 2 şi 6 luni).

A doua doză trebuie administrată la cel puţin o lună după prima doză.

A treia doză trebuie administrată la cel puţin 3 luni după cea de-a doua doză.

Toate cele trei doze trebuie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

NOTĂ:

Pentru persoanele cu vârsta ≥ 18 ani, dar < 19 ani la momentul primei administrări, se va elibera reţeta pentru toate cele 3 doze necesare pentru efectuarea schemei complete.

3. Contraindicaţii absolute:

- istoric de reacţie alergică severă la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi;
- istoric de reacţie alergică severă după administrarea anterioară de vaccin papilomavirus uman.

4. Contraindicaţii temporare:

- nu se administrează pe perioada sarcinii;
- boli acute febrile.

5. False contraindicaţii:

- prezenţa unei infecţii minore, cum este o infecţie uşoară a tractului respirator superior;
- convalescenţa după infecţii;
- tratamentul cu antibiotice;
- test citologic cu modificări;
- alăptarea;
- administrarea de contraceptive orale;
- diagnostic de cancer provocat de HPV.

Vaccinarea antiHPV cu 2 sau 3 doze, în funcţie de vârstă, se recomandă la persoanele cu imunosupresie (indiferent de cauză) care nu prezintă contraindicaţii relative sau absolute la momentul vaccinării.

6. Precauţii:

- la persoanele cu trombocitopenie sau cu orice tip de tulburări de coagulare pot apărea sângerări după administrarea intramusculară;
- la persoanele cu imunosupresie este posibil că răspunsul imun după vaccinare să nu fie la titruri înalte de anticorpi.

Se va avea în vedere respectarea riguroasă a lanţului de frig.

III. Medici prescriptori şi vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialităţile aflaţi în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecţioase, pediatrie;
2. medici din orice altă specialitate care au un atestat de vaccinologie.

Toţi medicii vaccinatori trebuie să fie în contract pentru furnizarea de servicii de vaccinare cu direcţia de sănătate publică judeţeană/a municipiului Bucureşti, să deţină cont în RENV şi au obligaţia înregistrării administrării vaccinului şi raportării RAPI .

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 356 cod (A16AA07): DCI METRELEPTINUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Sindroamele lipodistrofice sunt un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin absenţa completă sau parţială a ţesutului adipos în anumite arii, concomitent cu acumularea să în alte zone, în absenţa deprivării nutriţionale sau a statusului catabolic.

Poate fi parţiala sau totală, în ambele subtipuri etiologie fiind congenitală sau dobândită; implică pierderea adipocitelor mature, funcţionale, cu afectarea adipogenezei, apoptoza adipocitelor şi afectarea depunerii trigliceridelor.

Complicaţiile lipodistrofiei sunt determinate de deficitul masei adipoase, care determină depunerea ectopică de lipide la nivelul ţesutului adipos, muşchilor şi altor organe, conducând la apariţia rezistenţei la insulină şi ulterior a DZ, hipertrigliceridemiei, SOPC şi bolii hepatice steatozice nonalcoolice. Lipsa asociată a leptinei, în special la persoanele cu lipodistrofie generalizată, contribuie la apariţia simptomelor, precum hiperfagia. Hiperfagia, durerea musculară şi disfuncţia aparatului reproductiv feminin au un efect semnificativ asupra calităţii vieţii.

În Europa prevalenţa principalelor tipuri de lipodistrofii este de 1,3 - 4.7 cazuri/milion, cele parţiale fiind mai frecvente (2.84 cazuri/milion) decât cele totale (mai puţin de 1 caz/milion).

DEFINIŢII ŞI TERMINOLOGIE

Lipodistrofie = extensia anormală a ţesutului adipos ≠ **Lipoatrofie -** pierderea de ţesut adipos

Depunerea **eutopică** de grăsime **=** depunerea grăsimii în ţesutul adipos;

Depunerea **ectopică** de grăsime **=** depunerea grăsimii în ţesuturi nonadipoase, de tipul ficatului, musculaturii scheletice şi pancreasului

Extensia lipodistrofiei

Generalizată

Parţială = cu distribuţie simetrică

Regională = cu distribuţie non-simetrică, localizată

CLASIFICAREA SINDROAMELOR LIPODISTROFICE

Tabel 1. Clasificarea sindroamelor lipodistrofice		
A. Sindroame lipodistrofice congenitale	**Generalizate (CGL) = Sindrom Berardinelli-Seip** Vârstă debut = 0,3 ani (0 - 12 ani) **(Anexa 1)**	Minim 5 forme etiologice (CGL1-5) CGL1 (mutaţie APGAT2) + CGL 2 (mutaţie BSCL2) = 95% din cazuri
	Parţiale (FPLD) **(Anexa 2)** Vârsta de debut 9,9 ani (0 - 16 ani)	8 forme etiologice: 1 - 6. FPLD 1 - 7 8. lipodistrofia AKT2-linkată

B. Sindroame lipodistrofice dobândite	**Lipodistrofia dobândită generalizată (AGL) = Sindrom Lawrence** Vârsta de debut 5 ani (0 - 15 ani) **Lipodistrofia dobândită parţială (APL) = Sindromul Barraquer- Simons** Vârsta de debut 8,2 ani (0,5 - 16 ani)	Determinate de distrucţia autoimună a adipocitelor, deci asociate cu afecţiuni autoimune
	Lipodistrofia asociată infecţiei HIV	
	Lipodistrofii regionale	**Ex - post injectări**
	Alte tipuri de lipodistrofii dobândite	Asociate cu: - iradierea întregului organism; - după transplant de celule hematopetice; - după anumite tipuri de inhibitori de check-point; - tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia cu sindroame lipodistrofice generalizată în perioada de nou-născut/ sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale
C. Sindroame Progeroide	**cu lipodistrofie parţială** **cu lipodistrofie generalizată** **(Anexa 3)**	

Sindromul Berardinelli-Seip = lipodistrofia generalizată congenitală (CGL)

CGL este o boală autozomal recesivă caracterizată prin lipsa generalizată a ţesutului adipos la nivelul întregului organism. Semnele şi simptomele sunt prezente încă de la naştere (congenital), sau din copilăria timpurie: hipertrigliceridemie, rezistenţa la insulină, risc de diabet zaharat, steatoză hepatică, cardiomiopatie hipertrofică cu risc de insuficienţă cardiacă şi moarte subită. Datorită absenţei aproape în totalitate a ţesutului lipidic şi la creşterea excesivă a ţesutului muscular, pacienţii au un aspect fizic foarte musculos şi vene vizibile şi proeminente.

- Absenţa generalizată (inclusiv palmo-plantară) a ţesutului adipos, observată rapid postpartum, în primii doi ani de viată;
- Manifestări clinice asociate: acanthosis nigicans apărut precoce, abdomen proeminent prin hepato/splenomegalie, cu hernii, musculatura proeminentă;
- Asocieri fenotipice posibile: hipotonie musculară, instabilitate cervicală la sugar şi copilul mic;
- Apetit crescut, creştere liniară accelerată cu maturizare osoasă avansată; foarte rar adrenarha sau menarha precoce; talie finală adultă normală sau uşor redusă
- Fenotip de SOPC asociat, cu infertilitate la sexul feminin, dar fertilitate normală la sexul masculin;
- Asocieri descrise: leziuni litice osoase (oase lungi) postpubertare, chisturi osoase, măduvă osoasă hipoplazică. dizabilitate intelectuală, cardiomiopatie hipertrofică;
- Afecţiunea mai sever şi mai devreme exprimată la sexul feminin, deşi prevalenţa este egală la cele două sexe;
- Insulinorezistenţa apare la vârste tinere, chiar de la naştere; diabetul apare rar în copilărie, dar este frecvent în perioada de adolescenţă/adult tânăr; este noncetogenic şi de obicei refractar la terapia cu insulină, iar complicaţiile diabetului apar frecvent: nefropatie, retinopatie, pancreatită acută, steatoză hepatică, hipertrigliceridemie importantă cu risc de pancreatită acută.
- Risc de transformare a steatozei în ciroză hepatică.
- Minim 5 etiologii genetice, mutaţiile **AGPAT2** şi **BSCL2** fiind responsabile de 95% cazuri (Anexa 1).

Sindromul Lawrence = lipodistrofia generalizată dobândită (AGL).

AGL este o afecţiune mai des întâlnită în rândul femeilor albe (femei:bărbaţi, 3:1) şi apare, de obicei, înainte de adolescenţă (însă, poate apărea în orice moment al vieţii) cu pierderea progresivă a ţesutului lipidic la nivelul întregului organism, inclusiv la nivelul palmelor şi tălpilor, la persoane anterior sănătoase. O acumulare de lipide poate apărea la nivelul feţei, gâtului şi axilelor, **dar ţesutul adipos retroorbitar şi la nivelul măduvei spinării este adeseori conservat**. Complicaţiile metabolice sunt frecvente şi pot fi severe, DZ dezvoltându-se în medie după cca 4 ani de la dispariţia ţesutului adipos; sunt frecvente hipertrigliceridemia, steatoza hepatică cu evoluţie spre ciroză, acanthosis nigricans, tulburările menstruale şi profilul clinico-biologic de SOPC (1/3 cazuri). În cazul adolescenţilor, sindromul este asociat cu un apetit vorace şi o creştere accelerată. Debutul este adeseori după o afecţiune febrilă, AGL fiind deseori asociată cu apariţia bolilor autoimune.

Se descriu în acest sens 3 tipuri de AGL:

- Tipul I - asociat cu manifestarea paniculitei - noduli inflamatori urmaţi de lipoatrofie;
- Tipul II - AGL asociată cu boli autoimune: dermatomiozita cu debut juvenil (8 - 40% din pacienţii cu DMJ dezvoltă AGL), artrita reumatoidă, scleroza sistemică, LES, Sindrom Sjogren; au fost descrise în literatură câteva cazuri de lipodistrofii generalizate dobândite după terapii cu inhibitori de check-point.
- Tipul III - idiopatică - AGL fără etiologie autoimună identificată (50% cazuri).

Cauzele bolii rămân necunoscute. Ar putea fi factori declanşatori infecţioşi (de ex., un caz recent de paniculită apărută după tuberculoză), sau un mecanism autoimun. Conform unei publicaţii recente, o cauză ar putea fi activarea căii clasice a complementului (C4) - în contradicţie cu lipodistrofia parţială dobândită, care afectează jumătatea superioară a organismului uman şi este caracterizată de activarea căii alternative a complementului (C3). Progresia lipoatrofiei, focală sau generalizată, a fost raportată la pacienţii cu dermatomiozită, la care, de obicei este prezent anticorpul anti-p155. A fost luată în considerare şi ipoteza unui factor genetic declanşator.

LIPODISTROFIILE PARŢIALE

Formele familiale FPLD - sunt afecţiuni heterogenă din punct de vedere clinic şi genetic, reprezentând un grup de boli autozomal dominante caracterizate prin pierderea selectivă a ţesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului (predominant pe membre, fese şi coapse), variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absenţa ţesutului adipos subcutanat pe toata suprafaţa corpului, cu redistribuţia să în alte zone, ceea ce le poate conferi pacienţilor un aspect "Cushingoid". Pacienţii prezintă un aspect normal la naştere şi în perioada copilăriei în ceea ce priveşte distribuţia lipidelor, însă dezvoltă modificări clinice în apropierea pubertăţii. Drept consecinţă a adipogenezei imperfecte, în perioada adolescenţei sau la maturitate apar progresiv complicaţii metabolice precum: rezistenţa la insulină, diabetul zaharat, steatoza hepatică, acanthosis nigricans, hipertensiune şi ateroscleroză prematură cu risc crescut de afecţiuni cardiovasculare coronariene. Unele femei pot prezenta caracteristici ale sindromului ovarelor polichistice, cum ar fi: hirsutism, oligomenoree, ovare polichistice şi infertilitate. Pacienţii sunt, de obicei, predispuşi la boli cardiovasculare precoce.

Lipodistrofiile congenitale parţiale (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)

Sunt afecţiuni genetice rare caracterizate prin pierderea selectivă şi progresivă în diverse regiuni ale corpului: de obicei reducerea ţesutului subcutanat la nivelul membrelor superioare şi inferioare şi la nivelul trunchiului, concomitent cu depunerea ţesutului subcutanat în alte regiuni, mai ales la nivelul feţei, gâtului şi regiunii intraaabdominale.

În majoritatea cazurilor modificările fenotipice apar la pubertate. Asociază o serie de anomalii metabolice, intensitatea acestora fiind adeseori proporţională cu gradul de pierdere a ţesutului adipos: intoleranţă la glucoză, DZ, hipertrigliceridemie. Se descriu 8 tipuri de lipodistrofii parţiale familiale (FPLD1-7, FPLD AKT2, din care cele mai frecvente sunt FLPD2-3), 5 cu transmitere autozomal dominantă, 3 cu transmitere autozomal recesivă (Anexa 2).

Lipodistrofia dobândită parţială (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)

Lipodistrofia APL este mai frecventă la sexul feminin (raport sex feminin: sex masculin - 4:1) şi debutează de obicei în copilărie şi adolescenţă, însă poate să apară şi până în a patra sau a cincea decadă a vieţii. Pierderea ţesutului adipos se produce cranio-caudal, afectând progresiv faţa, gâtul, umerii, braţele şi trunchiul, concomitent cu acumularea grăsimii în 1 inferioară (coapse, fese şi membre inferioare).

Glomerulonefrita mezangiocapilară este prezentă la o treime din pacienţii cu APL, apare după o perioadă medie de 5-10 ani de la debutul manifestărilor subcutanate **şi este asociată cu niveluri serice scăzute ale componentei C 3 a complementului şi prezenţa factorului C3-nefritic**.

Deşi există un risc crescut de rezistenţă la insulină şi complicaţii metabolice (inclusiv dereglări menstruale, hirsutism, diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune arterială şi steatoză hepatică), **acestea sunt observate mult mai rar**, comparativ cu alte tipuri de lipodistrofii. Ocazional, pot fi asociate anomalii funcţionale, inclusiv surditate senzorială, epilepsie, deficit intelectual, miopatie şi modificări ale retinei. Deşi etiologia bolii este necunoscută, susceptibilitatea a fost legată de mutaţiile heterozigote la nivelul genei LMNB2 (19p12.3), care codifică proteina din anvelopa nucleară a laminei B2. Cu toate acestea, această mutaţie este foarte inconstantă. Mai mult, apariţia timpurie a bolii sugerează cauze genetice încă necunoscute, implicate probabil în imunitatea înnăscută.

Algoritmul de diagnostic al lipodistrofiilor este cuprins în anexa 4.

I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Metreleptin este indicată ca adjuvant, pe lângă regimul alimentar, ca terapie de substituţie pentru tratamentul complicaţiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienţii cu:

- LD generalizată congenitală diagnosticată (sindrom Berardinelli-Seip) sau LD generalizată dobândită (sindrom Lawrance), confirmată, **la adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de minim 2 ani**;
- LD parţială familială diagnosticată (FPLD) sau LD parţială dobândită (sindrom Barraquer- Simons), **la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de minim 12 ani, la care tratamentele standard au eşuat în atingerea controlului metabolic adecvat.**

Rezultate aşteptate: scăderea hiperfagiei, îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină (scăderea valorilor insulinemiei bazale sau scăderea necesarului de insulină), scăderea valorilor HbA1c, a trigliceridelor serice, ameliorarea steatozei hepatice.

Tratamentul cu Metreleptină

Prevenirea apariţiei complicaţiilor şi comorbidităţilor severe ale lipodistrofiilor. Cauzele majore de mortalitate în LD includ afecţiuni cardiovasculare (cardiomiopatie, infarct miocardic, aritmii), afecţiuni hepatice (insuficienţă hepatică, hemoragii gastro-intestinale, carcinom hepatocelular), insuficienţă renală, pancreatită acută şi sepsis.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

II.1 Criterii de includere în tratamentul cu Metrelptină

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1. CRITERIILE DE VÂRSTĂ

- Vârsta cronologică **≥ 2ani** pentru **LD generalizată** congenitală sau dobândită;
- Vârsta cronologică **≥ 12ani** pentru **LD parţială** congenitală sau dobândită;

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

Criteriu clinic obligatoriu - Dispariţia sau absenţa ţesutului subcutanat parţial sau generalizat + 2 criterii clinice majore sau 1 criteriu clinic major+două criterii minore (tabel)

Caracteristici Clinice majore	Caracteristici Clinice minore	Caracteristici suportive
1. Facies şi aspect fenotipic specific: - **Cushingoid** - **Acromegaloid** - **Progeroid**	**Cardiomiopatie hipertrofică** Poate fi prezentă din perioada de sugar sau poate apărea şi ulterior în dezvoltare	Falimentul creşterii la sugari şi copii mici
2. Acanthosis nigricans/elemente clinice de virilizare la sexul feminin (fenotip de PCOS la sexul feminin)	**Dizabilitate intelectuală** Uşoară (IQ: 50 - 70) şi moderată (IQ: 35 - 50) - la cca 80 % din cazurile cu mutaţii BSCL2, respectiv 10 % din cazurile cu mutaţii AGPAT2	Hipogonadism secundar la sexul masculin/amenoree primară/secundară la sexul feminin
3. Xantoame cutanate	**Pubertate precoce la fetiţe**	
4. Musculatură proeminentă şi flebomegalie la nivelul membrelor	**Hiperfagie disproporţionată**, uneori cu nervozitate şi agresivitate la copii	
5. Chisturi osoase	- Localizate la nivelul regiunii epifizare şi metafizare a oaselor lungi - Apar de obicei în a doua decadă de viaţă - Aspect polichistic la evaluarea radiologică - Îndeosebi în mutaţiile AGPAT2	
6. Flebomegalie	- proeminenţa venelor membrelor superioare/inferioare datorită absenţei ţesutului subcutanat	
	Aspect clinic similar la membrii familiei sau istoric familial de pierdere masă adipoasă/complicaţii metabolice cu pattern de tip autozomal recesiv sau autozomal dominant	

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

Criteriu metabolic obligatoriu (unul din cele de mai jos)	Criterii de severitate (unul din ele însoţind criteriul metabolic obligatoriu)
DIABET ZAHARAT **PLUS** minim una din următoarele	Cerinţe mari de insulină (≥200 U/zi ; ≥2 U/kg/zi)
	Sau HbGlic A1C > de 7,5% sub terapie ADO bine condusă
	Sau asociind Hepatomegalie şi/sau creşterea transaminazelor în absenţa altor afecţiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică Descrierea imagistică a steatozei hepatice
HIPERTRIGLICERIDEMIE **CU UNUL DIN URMĂTOARELE CRITERII DE SEVERITATE**	TG prependial >5,65 mmol/l (500 mg/dl)
	Sau TG bazale > 250 mg/dl în pofida terapiei hipolipemiante administrate corect pentru minim 6 luni
	sau istoric de pancreatită prin hipertrigliceridemie
	Sau asociind Hepatomegalie şi/sau creşterea transaminazelor în absenţa altor afecţiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică Descrierea imagistică a steatozei hepatice
	Sau după minim 6 luni de dietoterapie specifica asociata cu

	efort fizic la copii
HIPERINSULINEMIE (Insulină în condiţii de repaus alimentar >30 µU/ml) **PLUS** minim una din următoarele	Tg crescute > 200 mg/dl
	Sau asociind steatoza hepatică (imagistic sau hepatomegalie + citoliză)

4. Excluderea altor afecţiuni cu aspecte fenotipice/metabolice similare

AFECŢIUNI CU SCĂDERE PONDERALĂ/redistribuţie ţesut adipos	AFECŢIUNI CU TULBURĂRI METABOLICE	LIPODISTROFII DOBÂNDITE REGIONALE /PARŢIALE
Anorexia nervoasă		Lipodistrofia HIV
Caşexia neoplazică	DZ tip II dezechilibrat	- după iradierea întregului organism;
Hipertiroidism	Obezitatea truncală cu sindrom metabolic	- după transplant de celule hematopetice;
Insuficienţă adrenocorticală	Mutaţiile receptorului leptinic	- după anumite tipuri de inhibitori de check-point;
Sindrom Cushing		- tumorile diencefalice la copii (eg: astrocitom pilocitic) se pot asocia lipodistrofie generalizată în perioada de nou-născut/sugar, lipodistrofia poate preceda celelalte semne tumorale
Sindrom de malabsorbţie		Lipodistrofii regionale
Infecţii severe		Lipomatoza multiplă sistemică

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ŞI OBLIGATORIE PENTRU INIŢIEREA TRATAMENTULUI CU METRELEPTINĂ

* Evaluări nu mai vechi de 1 săptămână,

** evaluări nu mai vechi de 1 lună

Evaluarea şi monitorizarea comorbidităţilor şi a răspunsului la terapie se vor face în echipă multidisciplinară, care va cuprinde: medic endocrinolog, diabetolog şi nutriţionist, gastroenterolog/hepatolog, cardiolog, conform protocolului actual, sub coordonarea medicului evaluator.

A. Criterii clinice

B. Criterii paraclinice

C. Evaluări imagistice şi funcţionale

A. CRITERII CLINICE

A.1. Istoric familial şi personal de: lipodistrofie (vârsta debut, evoluţie), DZ, hipertrigliceridemie, steatoză, pancreatită, miopatie, cardiomiopatie, tulburări de conducere

A. 1.1.Menţionarea debutului terapiei şi a dozelor de terapie antidiabetică şi/sau hipolipemiantă

A.1.2. Menţionarea consumului zilnic de etanol

A.2. Criterii antropometrice: Talie, Greutate, IMC, scoruri Z (talie, greutate, IMC)

A.3. Examen clinic general:

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

A.4. Examen genetician clinician

B. 1. CRITERII PARACLINICE ŞI EXPLORĂRI COMPLEMENTARE OBLIGATORII

Afecţiune	Testare	Ritmicitate	Observaţii
Investigaţii generale	**Hemogramă, VSH, fibrinogen Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina Sodiu,potasiu, clor seric**	La iniţierea terapiei, ulterior la 6 luni	
Diabetul zaharat	**Glicemie a jeun** **OGTT** **HbA1c**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni	Pot dezvolta şi DZ tip 1 - se vor măsura Ac specifici în cazuri selecţionate
Rezistenţa la insulină (în absenţa criteriilor de DZ)	**Insulinemie bazală, peptid C*) Scor HOMA**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni	
Dislipidemia	**Trigliceride**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariţia durerilor abdominale/ la apariţia xantoamelor	
	Colesterol total LDL şi HDL colesterol	La dg. şi anual după vârsta cronologică 10 ani	
Afecţiunea hepatică	**TGO, TGP, GGT, Bil T, D**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la6 luni; oricând la apariţia durerilor abdominale/la apariţia xantoamelor	
Steatoză/ fibroză	**Ecografie hepatică**	Anual şi la nevoie în funcţie de clinică	Se vor evalua: - dimensiuni ficat, splină - existenţa şi severitatea steatozei/fibrozei - existenţa hipertensiunii portale În cazul AGL se vor face teste specifice pentru hepatite autoimune
	FIBROSCAN /FIBROMAX	La iniţierea terapiei, anual şi oricând în funcţie de contextul clinic	
Afectarea cardiacă	**EKG, ecografie**	La iniţierea terapiei, apoi anual	
Afectarea renală	**Uree ,creatinină, ac uric** **Măsurare proteinurie** **- În urina pe 24 ore** **- În spotul urinar, raport proteine/creatinină** **Glicozurie în urina spontană**	La iniţierea terapiei, apoi anual La 3 luni la pacienţii cu afectare renală preexistentă	

*) peptid C doar la iniţierea terapiei, pentru dg etiologic

B.2. CRITERII PARACLINICE în funcţie de forma clinica de boala (necesari evaluării afecţiunii, dar neobligatorii la iniţierea terapiei)

Afecţiune	Motivaţie	Investigaţii
Diabetul zaharat/alte autoimunopatii	Suspiciunea DZ Tip I Evaluarea altor autoimunopatii (în formele dobândite) Evaluarea etiopatogenică în formele dobândite	- anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic; - anticorpi anti celule insulare; - anticorpii anti-insulină (CN 5430) - anticorpi anti-celule parietale gastrice - anticorpilor anti-transglutaminază IgA - anticorpii anti-peroxidază şi anti-tiroglobulină tiroidieni; TSH, freeT4 - anticorpii antisuprarenali şi antinucleari ± Complement C3 şi C4 ± prezenţa factorului nefritic C3
	Evaluarea complicaţiilor DZ	- Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie) - Biopsie renală
Afecţiunea hepatică	Dg diferenţial cu hepatitele autoimune, în formele dobândite	Ac specifici hepatitelor autoimune
Afecţiuni digestive	Evaluare risc de pancreatită	Lipaza, amilază serică
Afectarea cardiacă	Forme LD cu afectare cardiacă extinsă, cu risc de aritmii maligne/ischemice miocardică (în general formele asociate cu sindroame progeroide, CGL4, FPLD2 prin mutaţii LMNA)	- Creatinkinază - Monitorizare HOLTER EKG - Evaluare ischemie cardiacă (ex: teste de efort)
Afectarea renală	Evaluarea dimensiunilor renale (forme de LD asociate afectărilor renale)	Ecografie/RMN abdominal
	Biopsie renală	În funcţie de contextul clinic, se pot descrie - Nefropatie diabetică - Glomerulosclerozăfocală segmentară (CGL) - Glomerulonefrita proliferativă mezangială (MPGN) (APL)
Afectarea scheletică	Estimarea VO în tulburările pubertare asociate/statură mică	Radiografie mână nondominantă
	LD cu risc de subluxaţie atlanto-axoidiană (CGL tip4)	RMN coloană cervicală
	Evaluarea chisturilor osoase (CGL tip1 sau 2)	Studiu scheletic (radiografie convenţională/ RMN) oase lungi/coloană
Afectarea neurologică/ micro/macrocefalie	Evaluarea capacităţii cognitive	Scale adecvate vârstei (IQ);
	Excluderea altor leziuni malformative	RMN CEREBRAL
	Excluderea LD dienfecalice din tumori cerebrale mari (eg astrocitom)	RMN CEREBRAL
Evaluarea statusului pubertar	Adrenarha precoce	DHEAS, 17 OHP, +/- androstendion FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL
	Pubertate precoce	
	Pubertate întârziată/hipogonadism primar sau secundar	ecografie pelvis
Evaluarea statusului reproducător	Evaluarea SOPC Evaluarea hipogonadismului	Testosteron total, liber, ecografie utero-ovariană FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL Inhibina B, AMH spermogramă
Malignităţi	NU EXISTA CONSENS DE MONITORIZARE MALIGNITĂŢI	
Limfoame, în special cu celule T	Evaluare **clinică** tegumente, grupe ganglionare	anual
Pentru susţinerea dg	Pentru susţinerea dg în forme parţiale Asociere incertă cu un răspuns mai bun la metreleptină	Dozare leptină serică (ELISA)#
	În special în formele parţiale/ progeroide	Determinări genetice moleculare cu identificarea mutaţiei ## **Secvenţiere genă candidat** **NGS pentru panel de gene** **Testare WES**
	Aprecierea obiectivă a cuantumului de ţesut adipos Aprecierea distribuţiei ţestului adipos	Evaluare DXA### Evaluare RMN a ţestului gras
	În suspiciunea de LD dobândite	Complement C3 şi C4 Dozarea Factorului Nefritic C3 factor antinuclear, factor anti ADN dublu catenar

NU există valori serice ale leptinei care să defineascăexcludă lipodistrofiile

absenţa identificării mutaţiei genice NU exclude etiologia genetică

nu există referinţe DXA care să confirme/infirme dg de lipodistrofie; se pot calcula **fat mass index= (FMI), procent de masă grasă/talie²)**; raportul **Android/Gynoid (AG) = raport conţinut masă grasă regiuni de interse androidă/ginoidă**, raport **% masă grasă trunchi/membre**

II.2 Criterii de excludere (inclusiv contraindicaţii)

- Obezitatea generală şi boli metabolice care nu sunt asociate cu deficit congenital de leptină/**fără dovezi concomitente de lipodistrofie**
- Lipodistrofie legată de HIV;
- Lipodistrofiile regionale/alte tipuri de lipodistrofii dobândite (postiradiere etc, tabelul 1)
- Boală hepatică cunoscută din alte cauze, inclusiv NASH (Steatohepatita nonalcolică)/**fără dovezi concomitente de lipodistrofie**
- Copiii < 2 ani ptr LD generalizată şi < de 12 ani ptr LD parţială;
- Insuficienţă hepatica şi renală
- Femei însărcinate
- Femei care alăptează
- Neoplazie activă/istoric de neoplazii maligne hematologice
- Pacienţi cu leucopenie, neutropenie, anomalii la nivelul măduvei osoase, limfom şi/sau limfadenopatii/persistente/recurente/în curs de evaluare
- Pacienţii consumători cronici de etanol, definiţi ca un consum zilnic de alcool > 20 g/zi la sexul masculin şi > 10 g/zi la sexul feminin

III. TRATAMENT

Opţiuni terapeutice înainte de iniţierea terapiei cu metrelptină

Dieta pacienţilor cu lipodistrofie - consideraţii generale

- Dieta pacienţilor cu lipodistrofie va fi stabilită împreună cu medicul nutriţionist
- Se va evita dieta hipercalorică la copii; datorită compoziţiei corporale atipice se indică menţinerea unui IMC/ a unei greutăţi pentru lungime **la limita inferioară a normalului**, sau care asigură creşterea staturală normală; în caz de hipertrigliceridemie severă se vor utiliza ulei cu acizi graşi cu lanţ mediu (ulei de cocos, ulei de palmier)
- Adulţii vor urma dietă hipocalorică şi hipolipidică: 50 - 60% carbohidraţi, 20 - 30% grăsimi, cca 20% proteine; se vor evita carbohidraţii simpli şi se vor utiliza complexe carbohidraţi-fibre (carbohidraţi cu eliberare lentă), distribuiţi în mod egal la mesele zilei şi gustări şi întotdeauna în asociere cu proteine sau lipide. Grăsimile din alimentaţie se vor constitui din acizi graşi cu lanţ lung omega 3 şi grăsimi cis-mono-nesaturate.

Înainte de tratamentul cu metreleptină SE VOR INIŢIA ALTE TERAPII SPECIFICE ALE AFECTĂRILOR METABOLIE: terapie antidiabetică specifică, terapie hipolipemiantă etc de către medicul din specialitatea corespunzătoare, sub coordonarea medicului evaluator.

Schema terapeutică pentru tratamentul cu metreleptin

- doza zilnică recomandată de metreleptină se stabileşte în funcţie de greutatea corporală, după cum se indică în tabelul de mai jos;
- pentru a exista siguranţa că pacienţii şi persoanele care au grijă de pacienţi înţeleg doza corectă care trebuie injectată, medicul prescriptor trebuie să prescrie doza adecvată atât în miligrame, cât şi ca volum în mililitri;
- pentru a evita erorile de medicaţie, inclusiv supradozajul, trebuie respectate notele de orientare din RCP cu privire la calcularea şi ajustarea dozei;
- în timpul utilizării Metreleptină se recomandă o evaluare a tehnicii de autoadministrare a pacientului o dată la 6 luni;
- la calcularea dozei trebuie să se utilizeze întotdeauna greutatea corporală efectivă la iniţierea tratamentului
- necesita creşterea dozei pe kg, mai ales când ajung la pubertate. Poate fi observată o creştere a incidenţei valorilor anormale ale TG şi HbA1c,
- tratament cronic

Greutatea la momentul iniţial	**Doza iniţială zilnică (volum injectabil)**	**Ajustări ale dozei (volumul injecţiei)**	**Doza zilnică maximă (volumul injecţiei)**
Pacienţi de sex masculin şi feminin ≤ 40 kg	0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)	0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)	0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)
Pacienţi de sex masculin > 40 kg	2,5 mg (0,5 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)
Pacienţi de sex feminin > 40 kg	5 mg (1 ml)	1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)	10 mg (2 ml)

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru monitorizarea tratamentului cu metreleptin

1. Clinic - fisa monitorizare registru

2. Paraclinic şi explorări complementare

Afecţiune	Testare	Ritmicitate
Investigaţii generale	**Hemogramă, VSH, fibrinogen Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina Sodiu,potasiu, clor seric**	La iniţierea terapiei, ulterior la la 6 luni
Diabetul zaharat	**Glicemie a jeun** **OGTT** **HbA1c**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni
Rezistenţa la insulină (în absenţa criteriilor de DZ)	**Insulinemie bazală** **Scor HOMA**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni
Dislipidemia	**Trigliceride**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariţia durerilor abdominale/la apariţia xantoamelor
	Colesterol total **LDL şi HDL colesterol**	La iniţierea terapiei şi ulterior la 6 luni;
Afecţiunea hepatică	**TGO, TGP, GGT, Bil T, D**	La iniţierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariţia durerilor abdominale
Steatoză/fibroză	**Ecografie hepatică**	Anual şi la nevoie în funcţie de clinică
	FIBROSCAN /FIBROMAX	La iniţierea terapiei, anual şi oricând în funcţie de contextul clinic
Afectarea cardiacă	**Consult cardiologic (EKG, ecografie Eventual Holter EKG)**	La iniţierea terapiei, apoi anual şi intermediar la nevoie
Afectarea renală	**Uree , creatinină, ac uric** **Măsurare proteinurie** **- În urina pe 24 ore** **- În spotul urinar, raport proteine/ creatinină** **Glicozurie în urina spontană**	La iniţierea terapiei, apoi anual La 3 luni la pacienţii cu afectare renală preexistentă
	Ecografie renală	La 6 luni la pacienţii cu afectare renală preexistentă sau cu modificări biologice
Afectarea gonadică	**În funcţie de context** **- Evaluări specifice conform protocoalelor de pubertate precoce /întârziată**	La 6 luni
	- Evaluări conform protocoalelor de terapie şi monitorizarea SOPC	La 6 luni
	- Evaluări specifice protocoalelor de hipogonadism	La 6 luni
Evaluare funcţie tiroidiană	**TSH, freeT4, ATPO** **La nevoie (context clinic, autoimunitate pozitivă) - ecografie tiroidiană**	Anual
Afectare oftalmologică	Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie)	Anual
În cazul infecţiilor recurente	Dozare anticorpi antileptină neutralizanţi	La nevoie

3. Dozele de terapie antidiabetică şi/ sau hipolipemiantă

Criteriile de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Evaluarea şi reevaluarea pacienţilor se face de către un medic endocrinolog sau diabetolog cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu boli metabolice dintr-o clinică universitară (Bucureşti, Iaşi, Tg. Mureş, Cluj, Timişoara, Oradea, Craiova,Constanţa, Sibiu) numit evaluator. La nivelul fiecărui Centru Universitar se

va numi **o comisie de avizare a iniţierii şi continuării/întreruperii terapiei** alcătuită din medic endocrinolog, diabetolog, genetician clinician, pediatru, cardiolog, gastroenterolog, reumatolog (LP dobândite), hematolog. Şeful clinicii universitare cu drept de prescriere va propune preşedintele comisiei de avizare, care va fi medic endocrinolog şi care va propune ceilalţi membri ai comisiei.

2. Criterii de apreciere a eficienţei terapiei:

În cursul primului an de terapie este considerat răspuns minim :

- ≥ 0,5% reducere a HbA1C ±
- ≥ 25% reducere a necesarului de insulină ±
- ≥ 15% reducere a trigliceridelor

- Scăderea foamei (scăderea nr de Kcal zilnice cu care se ajunge la saţietate) şi secundar
- Modificarea greutăţii corporale
- Scăderea dozelor de medicaţie antidiabetica/hipolipemiantă

V. Criterii pentru întreruperea definitivă a tratamentului

- reacţie alergică sistemică la Metreleptina care pune viaţa în pericol;
- evenimente adverse care nu au fost explicate uşor de alte cauze care nu au legătură cu tratamentul actual:
  - sepsis, pneumonie, osteomielită, celulită;
  - pancreatită sau recurenţă pancreatitică;
  - eveniment hepatic grav;
  - suspiciunea de apariţie de anticorpi neutralizanţi când nu mai exista răspuns la dozele ajustate de tratament şi /sau apar infecţii repetate→dozare ac antileptinici neutralizanţi→se întrerupe tratamentul
- nerespectarea cerinţelor de automonitorizare şi vizite la centrele clinice;
- scădere mai mare de 8% a hematocritului şi întreruperea tratamentului recomandat de Serviciul de Hematologie;
- număr de globule albe <2500 µL sau număr absolut de neutrofile <1000 µL şi întreruperea tratamentului recomandată de Serviciul de Hematologie;
- limfom apărut în timpul terapiei
- Glomerulonefrita proliferativă mezangială apărută în cursul tratamentului
- **absenta criteriilor de eficienta terapeutica**
- la cererea pacientului

VI. Prescriptori

Iniţiere:Medici endocrinologi, medici diabetologi din centrele universitare amintite cu avizul **Comisiei de avizare a iniţierii şi continuării/întreruperii terapiei** cf cap IV. Pct. B subpct. 1- care vor verifica criteriile de includere şi monitorizare a terapiei la fiecare pacient la fiecare 6 luni.

Continuare: medicii mai sus menţionaţi sau medicii endocrinologi, diabetologi din zona administrativ teritorială a pacientului, care vor continua prescrierea în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.

Anexa Nr. 1

LIPODISTROFII CONGENITALE GENERALIZATE - FORME CLINICO-PATOGENE

Tip	CGL tip 1	CGL tip 2	CGL tip 3	CGL tip 4	CGL PPARG
transmitere	**AR, OMIM #608594**	**AR, OMIM #269700**	**AR, OMIM #612526**	**AR, OMIM #613327**	**AR**
Substrat genetic	**Mutaţii AGPAT2, 9q34.22,23**	**Mutaţii BSCL2, 11q13**	**Mutaţii CAV1, 7q31**	**Mutaţii CAVIN1**	**Mutaţii PPARG**
Fiziopatologie	**AGPAT2 = 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferaza 2,** care catalizează acilarea acidului lisofosfatidic în acid fosfatidic, compus intermediar în sinteza triacilgliceridelor şi glicerofosfolipidelor	**BSCL2** codifică **seipina,** o proteină cu funcţii incomplet cunoscute, dar care intervine în diferenţierea adipocitelor şi este concomitent exprimată în mai multe ţesuturi, inclusiv testicule şi creier	**CAV 1** codifică **caveolina 1** - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafaţa celulelor, cu rol în transportul lipidelor şi fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcţii specifice depozitarea lipidelor.	**CAVIN1** codifică **cavina 1,** un factor proteic esenţial în biogeneza caveolelor	**(PPARγ) - receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom** Principalul reglator al diferenţierii şi funcţiei adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic şi al sensibilităţii la insulină
Epidemiologie	Mai frecventă la pacienţii de origine africană	Mai frecventă la pacienţii de origine europeană, Orientul mijlociu, japoneză			
Vârsta de debut	Imediat după naştere	Imediat după naştere	La cca 3 luni postpartum	În perioada de sugar	
Ţesut adipos facial	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓
Ţesut adipos de importanţă mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar şi articular)	↔	↓↓↓↓	↔	↔	
Ţesut adipos trunchi	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
Ţesut adipos fesier	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
Ţesut adipos măduvă osoasă	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↔	↔	↔
Distribuţie/anomalii de ţesut adipos	Este afectat doar ţesutul adipos cu importanţă metabolică (intraabdominal, intermuscular, subcutanat, de la nivelul măduvei osoase), nu şi cel cu importanţă mecanică	Afectare extinsă, severă şi precoce comparativ cu tipul I: este afectat ţesutul adipos cu importanţă metabolică, dar şi cel cu importanţă mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar şi articular)	Este afectat doar ţesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu şi cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanţă mecanică	Este afectat doar ţesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu şi cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanţă mecanică	Posibilă conservarea ţesutului adipos facial
Diabet zaharat	Comun	Comun	Prezent	Comun	Prezent
Debutul DZ	Adolescenţă	8 - 10 ani	8 ani		Adolescenţă
insulinemie	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑
trigliceride	↑↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑
HDL colesterol	↓↓ sau ↔	↓↓ sau ↔	-		
Leptina	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓		
Acanthosis	Prezentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă
Afectare osoasă/ musculară/ articulară	Dezvoltă chisturi osoase la nivelul oaselor lungi membre postpubertar	Mers spastic	Statură mică	Osteopenie, deformări metafizare, rigiditate articulară Miopatie congenitală cu nivele serice crescute de CK Instabilitate atlanto-axială	
Afectare cardiacă	NA	cardiomiopatie hipertrofică, risc de deces precoce	NA	Alungire interval QT, risc crescut de aritmii maligne	per

				cu moarte subită	
Hipertensiune	rară	rară	Nu este prezentă	?	?
Afectare GI	NA	NA	Megaesofag congenital Steatoză hepatică	Stenoză pilorică	Episoade recurente de pancreatită
Afectare intelectuală/ neurologică	Inteligenţă normală	Poate asocia dizabilitate intelectuală (de obicei uşoară/moderată) Sdr de neuron motor superior Sdr neurodegenerativ progresiv, cu prognostic fatal Neuropatie motorie distală			
Alte caracteristici	Aspect acromegaloid	teratozoospernie	Poate asocia falimentul creşterii cu statură mică Hipocalcemie prin rezistenţă la vitamina D	Lipodistrofie cu debut tardiv în perioada de sugar Afectare nefrotică cu deficit de IgA	

Anexa Nr. 2

LIPODOSTROFII PARŢIALE CONGENITALE - (FPLD = "Familial Partial Lypodystrophies") - FPLD2 şi FPLD3 acoperă minim 50% cazuri

CARACTERIZARE CLINICO-PATOGENICĂ

Tip	**FPLD1** Sdr. Koebberling	**FPLD2** Sdr. Dunnigan	**FPLD3**	**FPLD4**	**FPLD5**	**FPLD6**	**FPLD7**	**FPLD AKT2 linkată**
Transmitere	**Gena necunoscută, AD sau poligenic OMIM #608600**	**LMNA, AD sau codominant OMIM #151660**	**PPARG, AD OMIM #604367**	**PLIN1, AD OMIM #170290**	**CIDEC, AR OMIM #615238**	**LIPE, AR OMIM #615980**	**CAV 1, AD OMIM #606721**	**AKT2, AD OMIM -**
Substrat genetic	**?**	**1q21-22, LMNA -** lamina nucleară tip A	3p25.2, **PPARG**	15q26.1 **- PLIN1, Peripilina 1**	**3p25.3, CIDEC**	**19q13.2 LIPE - Lipaza E, hormon-sensitivă**	**7q31.2 CAV1 - caveolina1**	19q13.2 AKT2 - protein kinase B
Fiziopatologie	**?**	Incomplet cunoscută, modificări ale laminei nucleare, cu efect citotoxic	(PPARγ) - receptor γ nuclear activat de proliferator peroxisom Principalul reglator al diferenţierii şi funcţiei adipocitare, reglator al metabolismului lipidic sistemic şi al sensibilităţii la insulină Mutaţiile PPARG determină inhibiţia diferenţierii adipocitelor în cursul diviziunii	Principala fosfoproteină din jurul picăturilor lipidice din adipocit, reglează metabolizarea TG din depozite adipoase	CIDEC este necesară pentru formarea picăturilor lipidice uniloculare şi pentru depozitarea optimă a ţesutului gras	Rol principal în hidroliza esterilor de colesterol şi a acilglicerolului din ţesutul adipos	Caveolina 1 - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafaţa celulelor, cu rol în transportul lipidelor şi fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcţii specifice- depozitarea lipidelor	Proteinkinaza B este implicată în transmiterea semnalului insulinei, mediază diferenţierea adipocitelor
Epidemiologie	Mai frecvent la sexul feminin	>500 pacienţi Mai frecvent la descendenţii din Europa de nord, fenotip clinic şi metabolic mai evident la sex feminin	20 familii	4 familii	O singură pacientă	2 familii	3 pacienţi	O singură familie descrisă
Vârsta de debut	**Copilărie**	Pubertate, progresiv	Variabilă, predominant adultă	Copilărie/ adolescenţă	**19 ani**	**Debut după 30 ani**		**Debut după vârsta de 30 ani**
Ţesut adipos facial/ regiune cervicală	↔ sau ↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↔ sau ↑	↑↑↑ **+axilar, visceral**	↑↑	↓↓	
Ţesut adipos trunchi	↑↑	↓↓	↑↑	↔ sau ↑	↔	↔	↓↓	
Ţesut adipos abdomen	↑↑	↓↓ sau ↑↑	↔ sau ↑↑	↔ sau ↑	↔	↑↑	↓↓	↑↑
Ţesut adipos membre	↓↓↓	↓↓↓	↓↓ (mb inferioare)	↓↓ (mb inferioare)	↓↓↓	↓↓ (mb inferioare)	↑↑ **(şolduri, coapse)**	↓↓ (mb inferioare)
Ţesut adipos regiune fesieră	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↔	↑↑	↓↓
Ţesut adipos în regiunea pubiană (semn Dunningan)		↑↑↑				↑↑↑		
Ţesut adipos în alte regiuni	↑↑ visceral	↑↑ submentonier, supraclavicular			↑↑ axilar, visceral	↑↑ axilar, torace dorsal, visceral		
Particularităţi	Caracteristica clinică patognomică = existenţa unei delimitări clare între ţesuturile normale şi cele lipoatrofice, concomitent cu raportul crescut pliu cutanat triceps/ antebraţ şi respectiv abdomen/ coapsă	Aspect Cushingoid	Similar FPLD2, fără afectarea facială	Lipodistrofie parţială limitată la extremităţi	Lipodistrofie parţială limitată la extremităţi, hipertrofie adipoasă viscerală	Lipodostrofie membre inferioare cu hipertrofie adipoasă ½ superioară corp	Lipodistrofie parţială limitată la ½ superioară corp, cu acumulare ţesut adipos fesier, şolduri, coapse	
Ţesut muscular/ osteoarticular		Creşterea masei musculare	Creşterea masei musculare	Aspect "musculos"	Creşterea masei musculare	Distrofie musculară cu creşterea creatinkinazei	Micrognaţie, hipoplazie de mandibulă	
Diabet Zaharat	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↔	
Debutul DZ	adult		Variabil, de la copilărie până la			Peste 40 ani		

			maturitate					
Insulinemie	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↑↑↑
Trigliceride	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↔ sau ↑↑	↑↑
Leptină					↓↓			
Afectare cardio-vasculară	**Risc de boli cardiovasculare (BCI)** HTA	Cardiomiopatie cu debut brusc şi progresie rapidă Risc de moarte subită la vârste tinere Cardiomiopatie dilatativă	HTA cu debut precoce, instalarea sa ajută la dg diferenţial cu FPLD2	Cardiomiopatie hipertrofică, BCI HTA		NA	Hipotensiune ortostatică simptomatică Hipertensiune pulmonară	
Steatoză	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑			↑↑
Afectare tract digestiv	Risc de pancreatită	NU	NU	NU	NU		Pancreatită Creşterea motilităţii tractului digestiv Vărsături ciclice	
Afectare intelectuală/ neurologică	NU	NU	NU	NU	NU	NU	Sindrom neurodegenerativ Spasticitate membre inferioare cu debut tardiv, ataxie	
Funcţie reproductivă	Nu s-a descris fenotip de SOPC	Risc de SOPC şi infertilitate Risc de avorturi spontane, diabet gestaţional	Infertilitate Amenoree primară/ secundară SOPC	SOPC	Tulburări menstruale	Tulburări menstruale	Absenţa telarhăi	SOPC
Altele	Rată metabolică bazală crescută	Sdr nefrotic Acanthosis, xantoame		Microalbuminurie Glomeruloscleroză focală segmentară			Cataractă congenitală Retinopatie pigmentară	

Anexa Nr. 3

LIPODOSTROFII ASOCIATE SDR. PROGEROIDE

TABEL1 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII GENERALIZATE

Tip	FPLD asociată cu displazie mandibulo-acrală	Sdr. Hutchinson-Gilford	Sdr Werner atipic şi sdr progeroid atipic	Sdr. MDPL	Sdr. Keppen-Lubinsky	Sdr. Progeroid Néstor-Guillermo	Sdr Progeroid Fontaine	Sdr. Ruijs-Aalfs	Sdr. Cockayne	Sdr. Wiedemann-Rautenstrauh	Sdr. Penttinen
Substrat genetic	LMNA, AR LMNA+ ZMPSTE24 Heterozigot compus MTX2	LMNA, AD, OMIM #176670	LMNA, AD	Generalizată sau parţială POLD1, AD, OMIM #615381	KCNJ6, AD, OMIM #614098	BANF1, AR, OMIM #614008	SLC25A24 OMIM #612289	SPRTN, AR, OMIM #616200	ERCC6, ERCC8, AR, OMIM #133540, #216400	POLR3A, AR OMIM #264090	PDGFRB, AR OMIM #601812
Vârsta de debut	de la naştere, caracter evolutiv - tabloul complet până la vârsta şcolară	Falimentul sever al creşterii postnatale din primul an de viaţă,		debut în copilăria tardivă concomitent cu acumularea ţesutului adipos visceral			Prenatal			Prenatal	Perioada de sugar
Caracteristici generale	Falimentul creşterii postnatale				Întârziere severă de dezvoltare	Retard de creştere	Tulb. de dezvoltare globală pre şi postnatală, statură mică	Întârziere globală de dezvoltare		Deficit sever de creştere pre şi postnatal	Creştere normală sau accelerată Semne de senescenţă din perioada de sugar
Facies	Hipoplazie de mandibulă (aspect de "facies de pasăre") claviculară închiderea tardivă a suturilor anomalii dentare alopecie	Macrocefalie relativă la dimensiunile feţei, baza şi vârful nasului înguste, micrognaţie, retrognaţi ,buze subţiri	Facies efilat, hipoplazie mandibulă Păr subţire, friabil	Facies subţire, efilat hipoplazie de mandibulă	Microcefalie cu ochi proeminenţi, baza nasului îngustă, tendinţa de a sta cu gura deschisă. Hipertrofie gingivală	suturi craniene largi, păr rar, ochi proeminenţi, baza nasului convexă, retrognaţuie cu micrognaţie (prin osteoliză mandibulară) dinţi înghesuiţi	păr scalp rar, tegumente ridate, vene proeminente hipertricoză, fontanelă anterioară largă Craniosinostoză, frunte lată, triunghiulară, hipoplaei de etaj facial mijlociu, baza nasului convexă, micrognatie, microoftalmoe, urechi displazice jos inserate, microdonţie cu oligodonţie	bose frontale, faţă triunghiulară, ochi jos amplasaţi, cataractă, nas bulbos, micrognaţie, calviţie prematură	Microcefalie cu deficit cognitiv, retinopatie pigmentară, cataractă,	păr rar, proeminenţa venelor frunţii, Macrocefalie relativă, fontanela largă, bose frontale, facies triunghiular cu hipoplazie mandibulară, hipertelorism Fante palpebrale mici, baza nasului lăţită, Cu nări anteversate, urechi jos inserate, gură mica, bărbia rotundă.	anomalii craniene variate (craniosinostoză/ fontanele largi). Păr subţire piele foarte subţire, uscată, translucidă, cu leziuni nodulare cheloide Retracţie tegumentară premaxilară şi maxilară, cu aspect de pseudoprognatism Opacităţi corneene prin neovascularizaţie
Lipodistrofie	generalizată	generalizată	generalizată	generalizată şi progresivă	generalizată/ dispariţia îndeosebi a ţesutului adipos la nivelul feţei	generalizată	generalizată	generalizată uşoară, atrofie musculară	generalizată	generalizată	generalizată
DZ	↔ / ↑↑		↑↑	↑		NU	NU			NU	NU
Insulină	↔ / ↑↑		↑↑	↑↑		NU	NU			NU	NU
Rezistenţă la insulină	↔ / ↑↑		↑↑	↑↑ (copilărie)		NU	NU			NU	NU
hipertrigliceridemie	↔/ ↑↑		↑↑	↑↑		NU	NU			NU	NU
Steatoză			Hepatomegalie, abdomen protruzionat	Hepatomegalie, citoliză hepatică, steatoză hepatică							
Leptină	↔ sau uşor ↓										
Afectare cardiovasculară		Ateroscleroză severă. Afectare ischemică cardiacă sau AVC precoce, la vârste de 6 - 20 ani (medie 14,5 ani)				Insuficienţă tricuspidiană moderat-severă, hipertensiune pulmonară, fără semne de ischemie cardiacă				Afectare cardiacă rară	Fără ateroscleroză
Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică	Hipoplazie de calviculă acroosteoliză, contractură a articulaţiilor, dermatopatie restrictivă cu atrofie cutanată pigmentări cutanate	Alopecie Întârziere a erupţiei dentare, pliuri tegumentare, distrofie unghială, coxa valga, contracturi articulare progresive, dinţi înghesuiţi, cu erupţie întârziată	Degete efilate, tendinţă la flexie interfalangiană şi la flexie a coatelor			acroosteoliză absenţa claviculelor, osteoporoză severă, scolioză severă, contracturi articulare, distrogfie unghială, tegumente subţiri, uscate, cu pete maculare brune	hipoplazie unghială şi de falange distale	vârstă osoasă întârziată, cifoscolioză toracică, contracturi articulare			acroosteoliză, contractură progresivă a articulaţiilor cifoscolioză Atrofie musculară, dar fără deficit muscular

Afectare neurologică/ intelectuală	Inteligenţă normală	Dezvoltare mentală şi motorie normale Afectarea auzului de tip neurosenzorial		Dezvoltare intelectuală normală Surditate neurosenzorială	dizabilitate intelectuală, hipertonie cu hiperreactivitate	**Dezvoltare cognitivă normală**	Întârziere de achiziţie limbaj, întârziere de achiziţii motorii prin hipotonie musculară tulburări de conducere auz		surditate neurosenzorială, tulburări de alimentaţie şi de dezvoltare NPI severe,	**Dezvoltare cognitivă normală**	
Alte manifestări	Tipul B asociată cu glomerulosclerozăfocală segmentară.			NU par să asocieze predispoziţie crescută pentru neoplazii Insuficienţă testiculară primară				Carcinom hepatocelular până la finalizarea pubertăţii			
Prognostic	Supravieţuire necunoscută, cazuri cu deces la vârstă tânără			Speranţa de viaţă peste medie			Deces sub VC 8 luni, supravieţuire maximă = 15 ani		deces până la VC 12 ani	Prognostic vital variabil, de la câteva luni la viaţa adultă, medie 6 ani	Supravieţuire incomplet cunoscută, posibil deces în decada 2 de viaţă

VC = vârsta cronologică

TABEL 2 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII PARŢIALE

Tip	SHORT syndrome	**Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome- like lipodystrophy**	**Lipodistroife neonatală asociată cu mutaţie CAV1**	**Werner syndrome**	**Sdr Progeroide cu Cutix laxa**	**PCYT1A lipodystrophy (CGL tip 5)**	**Bloom syndrome**	**Warburg- Cinotti syndrome**
Susbtrat genetic	PIK3R1, AD, OMIM #269880	FBN1, AD, OMIM #616914 fibrilina	CAV1, AD, OMIM #601047	WRN/RECQ L2, AR, OMIM #277700	AD, ADCL3 OMIM#616 603 AR tip IIB (ARCL2B) OMIM#612940	AR OMIM #123695	RECQL3, AR, OMIM #210900)	DDR2, AD, OMIM#618175
Vârsta de debut	Retard de creştere intrauterină	Debut la naştere	Debut de la naştere	Debut în decada 2	Prenatal			
Caracteristici generale	Statură mică, Hiperextensibilitate, Depresie oculară, anomalie Rieger (disgenezie cameră anterioară ochi), erupţie dentară întârziată	Creştere accelerată,	refuzul alimentaţiei falimentul creşterii	Hipostatură relativă la TTG	Restricţie de creştere pre şi postnatală Hipotonie	Statură mică	Retard de creştere intrauterină şi postnatal	Statură normală
Facies	Facies triunghiular, cu frunte proeminentă, ochi înfundaţi, aripi nazale subţiri, comisuri buzale deprimate, bărbie deprimată, urechi proeminente	facies progeroid, nas cârn proptosis, ochi înfundaţi, fante palpebrale antimongoloide Arahnodactilie, hiperextensibilitate, miopie, ectopie cristalin, ectazie durală boltă palatină ogivală,		Cataractă, Voce subţire, piţigăiată Între 20 şi 30 ani: atrofie tegumentară, calviţie	Facies triunghiular cu bose frontale, urechi proeminent jos inserate, piele laxă şi subţire, desen venos superficial, cataractă sau matitate corneană, hiperlaxitate articulară		Facies prelung şi îngust Urechi proeminente, retro şi micrognaţie, aplatizarea oaselor malare Pot dezvolta eritem facial, mâini, antebraţe, exacerbat de expunerea la soare	Fante palpebrale înguste, scăderea acuităţii vizuale, facies prelung, urechi rotate posterior Vascularizaţie corneană crescută cu apariţia panus, nas subţire cu hipoplazie de aripi nazale
Lipodistrofie	progresivă (faţă, torace, membre superioare) cu conservarea feselor şi a membrelor inferioare.	Lipodistrofie generalizată, de la naştere		Lipodistrofie parţială, predominant membre			Absenţa ţesutului adipos la nivelul feţei Aspect "emaciat" în copilărie Obezitate centrală în viaţa adultă	Lipoatrofie faţă, mâini şi picioare,
DZ	↑↑ (adult tânăr)	Fără afectare metabolică		↑↑		↑↑↑	↑↑	
Insulină	↑↑	Fără afectare metabolică				↑↑↑	↑↑	
Rezistenţă la insulină	↑↑ (copilărie şi adolescenţă)	Fără afectare metabolică						
hipertrigliceridemie		Fără afectare metabolică		↑↑		↑↑↑	↑↑	
Steatoză		Fără afectare metabolică				Steatoză hepatica precoce şi severă		
Afectare cardiovasculară		Dilatare rădăcină aorta PVM Fără ateroscleroză, fără complicaţii cardiace ischemice	hipertensiune pulmonară,	Ateroscleroză, BCI				
Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică		Scolioză/cifoză, pectus excavatum, tendinţă la cicatrici, hipotonie musculară, pete lentiginoase	cutis marmorată	Pierdere masă musculară, osteoporoză				Hipertrofia generalizată a articulaţiilor mâinilor, contracturi şi hipertrofii articulare Anomalii dentare, hiperkeratoză foliculară fibroze palmare, acroosoteoliză cu pierderea unghiilor/ degetelor picioare
Afectare neurologică/ intelectuală	Afectarea auzului de tip neurosenzorial			Dezvoltare cognitivă normală	Deficit intelectual moderat Hipotonie generalizată		Dezvoltare cognitivă normală	

Alte manifestări		Dezvoltare pubertară normală		Hipogonadism			Hipotiroidism La sexul feminin pubertate întârziată şi menopauză precoce La sexul masculine progresie pubertară normal, dar uneori evoluţie spre atrofie; criptorhidism infertilitate masculină în toate cazurile	
Prognostic		Durata de supravieţuire necunoscută, unii pot atinge viaţa adultă		Risc de mailgnităţi Neoplazii tiroidiene, melanom meningiom sarcoame de ţesuturi moi leucemii neoplazii osoase deces - 50 ani			Risc crescut de neoplazii, tipuri ca în populaţia generală cele mai frecvente - leucemii, limfoame Supravieţuire maxim 30 ani	Durată de viaţă medie, câţiva dintre pacienţi au depăşit 50 ani

PVM - prolaps de valvă mitrală

Anexa Nr. 4

Adaptat după" Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES)"(12)

1) se suspectează sindroame lipodistrofice la pacienţi cu rezistenţă severă la insulină, diabet zaharat, hipertrigliceridemie şi tulburări metabolice, cum ar fi ficatul gras nonalcoolic (NAFLD),

2) Este util RMN ponderat T1 whole-body pentru a evalua lipodistrofia. Când lipodistrofia prezintă o simetrie bilaterală, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie parţială. Când lipodistrofia este asimetrică, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie regională. (LD = lipodistrofie; Sdr. = sindrom)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

I. Indicaţii terapeutice

Mosunetuzumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puţin două tratamente sistemice anterioare.

II. Criterii de includere

Pacienţii adulţi cu limfom folicular (LF) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puţin două regimuri anterioare de terapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţii din compoziţia produsului;
- Infecţii active;
- Perioadele de imunizare în care se administrează vaccinuri cu virus viu şi/sau viu-atenuat;
- Mosunetuzumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Administrarea Mosunetuzumab trebuie întreruptă pe perioada alăptării şi timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de tratament.

IV. Tratament

LF recidivat sau refractar

Mosunetuzumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experienţă în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spaţiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacţiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC).

Mosunetuzumab este destinat exclusiv administrării în perfuzie intravenoasă. Mosunetuzumab trebuie diluat utilizând o tehnică aseptică, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătăţii.

Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament. Pentru administrarea Mosunetuzumab nu trebuie utilizate filtre de tipul celor încorporate în linia de perfuzie. Filtrele din camerele de picurare pot fi utilizate pentru a administra Mosunetuzumab.

Pentru prevenirea evenimentelor adverse severe, cum ar fi SEC sau reacţiile legate de administrarea în perfuzie, înaintea tratamentului cu Mosunetuzumab se va efectua o premedicaţie (tabelul 1) care include: corticoterapie (dexametazonă sau metilprednisolon), un antipiretic (paracetamol) şi un antihistaminic (clorhidrat de difenhidramină).

- În primul ciclu de tratament se realizează o escaladare a dozei astfel: Ziua 1: 1 mg; Ziua 8: 2 mg; Ziua 15: 60 mg (tabelul 2);
- În ciclul 2, se va administra o singură doză de Mosunetuzumab, respectiv: Ziua 1: 60 mg;
- Începând cu ciclul 3 se administrează o singură doză: Ziua 1: 30 mg.
- Mosunetuzumab se administrează în cicluri de 21 de zile, pe parcursul a 4 ore în prima cură de tratament.

Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, în ciclurile ulterioare acestea se pot administra pe parcursul a 2 ore.

Doze

Profilaxie şi premedicaţie

Mosunetuzumab trebuie administrat pacienţilor după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicaţia recomandată pentru SEC şi reacţiile legate de administrarea în perfuzie.

Tabelul 1

Premedicaţie care trebuie administrată pacienţilor înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab

Pacienţi care necesită premedicaţie	Premedicaţie	Administrare
Ciclurile 1 şi 2: toţi pacienţii	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizaţi cu cel puţin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab
Începând cu ciclul 3: pacienţii care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50 - 100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puţin 30 de minute înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500 - 1000 mg	

Doza recomandată de Mosunetuzumab pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2.

Tabelul 2

Doza de Mosunetuzumab pentru pacienţii cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ziua de tratament		Doza de Lunsumio	Viteza de perfuzare
Ciclul 1	Ziua 1	1 mg	Perfuziile cu Lunsumio în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.
	Ziua 8	2 mg	
	Ziua 15	60 mg	
Ciclul 2	Ziua 1	60 mg	Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, perfuziile ulterioare cu Lunsumio pot fi administrate pe parcursul a 2 ore.
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	30 mg	

Durata tratamentului

Mosunetuzumab trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepţia cazului în care apar toxicităţi inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienţii care obţin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienţii cu răspuns parţial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Mosunetuzumab după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepţia situaţiei în care pacientul are reacţii toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă în ciclul 1 se întârzie administrarea oricărei doze cu > 7 zile, se va administra din nou doza anterioară tolerată înainte de a se relua tratamentul conform schemei planificate.

Dacă întreruperea administrării are loc între ciclurile 1 şi 2 iar perioada de întrerupere rezultată este ≥ 6 săptămâni, Mosunetuzumab se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul planificat în ciclul 2, cu doza de 60 mg în ziua 15.

Dacă întreruperea administrării având ca rezultat o perioadă fără tratament de ≥ 6 săptămâni are loc între oricare dintre ciclurile începând cu ciclul 3, Mosunetuzumab se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul conform schemei planificate, cu doza de 30 mg în ziua 15.

Modificarea dozei

În cazul pacienţilor care prezintă reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (de exemplu, infecţie gravă, exacerbare tumorală, sindrom de liză tumorală), tratamentul trebuie oprit temporar până la remiterea simptomelor.

Reacţiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienţii trebuie evaluaţi şi trataţi pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei şi hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecţia/sepsisul. Este posibil ca reacţiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC. În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienţii trebuie trataţi conform recomandărilor din tabelul 3.

Tabelul 3

Gradele de severitate SEC[1]) şi gestionarea corespunzătoare

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC[2])	Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab
Gradul 1 Febră ≥ 38º C	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: - Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele - Perfuzia trebuie reluată la aceeaşi viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis - Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: - Trebuie tratate simptomele Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei: - Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă[3]) şi/sau tocilizumab[4, 5])	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent
Gradul 2 Febră ≥ 38º C şi/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare şi/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus[6]) prin canulă nazală sau mască facială fără etanş	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: - Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele - Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis - Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Premedicaţia se va optimiza după cum este necesar[7]) Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a

	Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: - Trebuie tratate simptomele Dacă nu se observă nicio îmbunătăţire după tratarea simptomelor: - Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă[3]) şi/sau tocilizumab[4, 5])	pacientului.
Gradul 3 Febră ≥ 38º C şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut[8]) prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: - Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent - Trebuie tratate simptomele - Trebuie administrate dexametazonă[3]) şi tocilizumab[4, 5]) Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: - Trebuie tratate simptomele - Trebuie administrate dexametazonă[3]) şi tocilizumab[4, 5]) Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab: - Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare[9]) şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Pacienţii trebuie spitalizaţi pentru administrarea perfuziei următoare Premedicaţia trebuie optimizată după cum este necesar[7]) Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.
Gradul 4 Febră ≥ 38º C şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepţia vasopresinei) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubaţie şi ventilaţie mecanică)	Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei: - Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumab - Trebuie tratate simptomele - Trebuie administrate dexametazonă[3]) şi tocilizumab[4, 5]) Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab: - Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare[9]) şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	

[1]) ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant şi Terapie Celulară (American Society for Transplant and Cellular Therapy). Premedicaţia poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmaţi aceste instrucţiuni privind gestionarea lor

[2]) Dacă SEC este refractar la tratament, luaţi în considerare alte etiologii, cum ar fi limfohistiocitoza hemofagocitară

[3]) Dexametazona trebuie administrată în doze de 10 mg pe cale intravenoasă la fiecare 6 ore (sau doze echivalente) până la ameliorarea clinică

[4]) În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăşi 800 mg de perfuzie), aşa cum este necesar pentru gestionarea SEC

[5]) Dacă după administrarea primei doze nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor şi simptomelor de SEC, se poate administra intravenos o a doua doză de tocilizumab de 8 mg/kg, la interval de minimum 8 ore de la prima doză (maxim 2 doze per eveniment de SEC). În cadrul fiecărei perioade de 6 săptămâni de tratament cu Mosunetuzumab, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depăşească 3 doze

[6]) Oxigenul cu flux scăzut este definit ca oxigen cu debit < 6 l/minut

[7]) Pentru informaţii suplimentare, consultaţi Tabelul 1

[8]) Oxigenul cu flux crescut este definit ca oxigen cu debit ≥ 6 l/minut

[9]) Riegler L et al. (2019)

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Reacţii toxice inacceptabile;
- Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 358 cod (L03AA14): DCI LIPEGFILGRASTIMUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

I. Indicaţii:

Reducerea duratei neutropeniei şi a apariţiei neutropeniei febrile la pacienţi adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste trataţi cu chimioterapie citotoxică pentru afecţiuni maligne (cu excepţia leucemiei mieloide cronice şi a sindroamelor mielodisplazice).

II. Criterii de includere:

1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile ≥ 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticelor ar influenţa negativ evoluţia pacientului (OS; DFS)
- Regimuri de chimioterapie "dose-dense"(doze frecvente/intensificate): administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile > 10% dar < 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienţii prezintă alţi factori de risc asociaţi
- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariţie a neutropeniei febrile < 10% profilaxia primară nu este indicată; riscul individual va fi reevaluat la fiecare dintre ciclurile ulterioare

2. Profilaxie secundară a neutropeniei febrile:

- Episoade de neutropenie febrilă sau neutropenie grad 3 sau 4 apărute în cursul ciclului precedent de chimioterapie
- Număr absolut de neutrofile < 0,5 X 10^9/l sau < 1,0 X 10^9/l care se estimează că va scădea sub 0,5 X 10^9/l în interval de 48 ore, însoţit de febră sau semne clinice de sepsis
- Infecţii cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie şi/sau febră
- Toleranţa dificilă la tratament adjuvant care compromite intenţia curativă, supravieţuirea şi supravieţuirea fără boală (OS; DFS)

Evaluarea riscului neutropeniei febrile se face la fiecare ciclu de chimioterapie citotoxică.

III. Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Leucemie mieloidă cronică
- Leucemie mieloidă acută (LMA) secundară
- Sindroame mielodisplazice

IV. Tratament:

Lipegfilgrastim se administrează subcutanat în doza totală de 6 mg pentru fiecare ciclu de chimioterapie, la aproximativ 24 ore după terapia citostatică.

Aceasta doza este administrata la pacienţii adulţi, adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea de 45 kg şi peste.

La pacienţii adolescenţi şi copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea sub 45 kg , doza se stabileşte în funcţie de greutatea corporală.

Prima administrare trebuie efectuata sub supraveghere medicala directa.

V. Monitorizarea tratamentului:

- examen clinic:
  - semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
  - apariţia edemelor
  - dimensiunile splinei
- hemoleucograma
- probe hepatice şi renale
- albumina serică
- probe bacteriologice
- examen sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrita acută
- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigaţii imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariţia unor semne respiratorii (tuse, febră şi dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare şi deteriorarea funcţiei respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile
- Reacţii de hipersensibilitate

VII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile oncologie medicală sau hematologie, după caz.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 359 cod (L04AA43-SHUa): DCI RAVULIZUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Introducere

Sindroamele de microangiopatie trombotică (MAT) reunesc un spectru larg de afecţiuni cu manifestări clinice şi histologice comune. Odată cu elucidarea mecanismelor patogenice, clasificarea clinică a MAT a fost treptat înlocuită de clasificarea etiologică, fapt ce a permis dezvoltarea unor terapii specifice.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa), mediat de defecte ale activităţii căii alterne a cascadei complementului, este o afecţiune genetică rară, caracterizată prin injurie endotelială severă şi tromboză microvasculară, la nivel capilar şi arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică şi injurie de organ[3]).

Deşi afectarea renală este întâlnită în majoritatea cazurilor, tabloul clinic poate fi dominat de afectare multiorgan (pulmonară, digestivă, neurologică, cardiacă).

În aproximativ 60 - 70% din cazuri, hiperactivarea cascadei complementului este determinată de mutaţii ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine[4]). Identificarea anomaliei genetice subiacente are importanţă diagnostică şi prognostică (permiţând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului şi riscul de recădere post-transplant renal) (**Tabel 1**).

Tabel 1. Anomaliile genetice şi prognosticul pacienţilor cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului[5])

Proteina afectată	Frecvenţa (%)	Rata de remisiune cu plasmafereză (%)	Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 şi 10 ani (%)	Riscul de recădere posttransplant renal (%)
Factor H	20 - 30	60	70 - 80	80 - 90
Proteina CFHR 1/3	6	70 - 80	30 - 40	20
MCP	10 - 15	Fără indicaţie de plasmafereză	<20	15 - 20
Factor I	4 - 10	30 - 40	60 - 70	70 - 80
Factor B	1 - 2	30	70	1 caz raportat
C3	5 - 10	40 - 50	6	40 - 50
Trombomodulina	5	60	60	1 caz raportat

Adaptat după Noris et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. NEJM 2009

Abrevieri: CFHR, complement factor H related proteins; MCP, membrane cofactor protein.

Prognosticul pacienţilor cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60-70% dintre pacienţii cu mutaţia genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceştia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienţii cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46) pot obţine remisiune clinică spontană şi prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală[4]). Mortalitatea pacienţilor cu SHUa este de aproximativ 2 - 4% în rândul populaţiei adulte şi de 8 - 14% în rândul populaţiei pediatrice.

Utilizarea inhibitorilor de complement a îmbunătăţit semnificativ evoluţia pacienţilor cu SHUa şi astfel au devenit terapii standard pentru managementul acestor pacienţi. Eculizumabul şi ravulizumabul sunt aprobate de FDA (Food and Drug Administration) pentru tratamentul SHUa din 2011, respectiv din 2019. Eficienţa şi profilul de siguranţă al eculizumabului au fost demonstrate în studii clinice atât la pacienţi adulţi, cât şi la pacienţi pediatrici cu SHUa. Însă, administrarea eculizumabului la intervale de 2 săptămâni a condus la necesitatea utilizării unui medicament cu frecvenţă de administrare mai redusă şi cu eficienţă şi tolerabilitate similare. Ravulizumabul, un inhibitor de complement de nouă generaţie, a fost conceput prin modificarea structurală a eculizumabului la nivelul a 4 aminoacizi, ceea ce a permis reciclarea medicamentului la nivelul compartimentului vascular şi creşterea timpului său de înjumătăţire de 4 ori faţă de eculizumab.

Astfel, ravulizumabul a dobândit avantajul reducerii frecvenţelor de administrare.

Eficacitatea şi tolerabilitatea Ravulizumabului a fost evaluată în 2 studii clinice, unul adresat populaţiei adulte şi unul populaţiei pediatrice. Studiul efectuat pe populaţia adultă a fost un studiu clinic de fază 3, multicentric, cu un singur braţ terapeutic ce a inclus 56 de pacienţi cu SHUa, care nu au fost trataţi anterior cu inhibitori ai complementului. Perioada iniţială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 4.5 ani. La iniţierea tratamentului 93% dintre pacienţi aveau afectare extrarenală, 71.4% se aflau în stadiul 5 al bolii cronice de rinichi, 51.8% erau în dializă şi 14% aveau istoric de transplant renal. Tratamentul cu ravulizumab a determinat inhibarea imediată, completă şi susţinută a C5 la toţi pacienţii. Răspunsul complet al MAT în perioada iniţială de tratament a fost de 53.6% şi a crescut la 60.7% în perioada de extensie a studiului. Acest răspuns a fost obţinut într-o perioadă mediană de timp de 86 de zile (7- 169).

Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului şi scăderea valorii serice a creatininei cu ≥ 25% au fost observată la 83.9%, 76.8% şi respectiv 58.9% dintre pacienţi. Îmbunătăţirea ratei de filtrare glomerulară (categoriei BCR) a fost observată la 68.1% dintre pacienţi, iar 58.6% dintre pacienţii aflaţi pe dializă la începerea tratamentului nu au mai necesitat această procedură după 183 de tratament cu ravulizumab. În ceea ce priveşte profilul de siguranţă, nu au fost raportate reacţii adverse neaşteptate. Toţi pacienţii au experimentat cel puţin o reacţie adversă, 34.5% reacţii adverse asociate tratamentului şi 51.7% reacţii adverse importante. Nu a fost raportată nicio infecţie meningococică, iar rata de deces observată a fost de 6.9%[8]). Studiul efectuat pe populaţia pediatrică a fost un studiu clinic de fază 3 ,multicentric, cu un singur braţ terapeutic ce a inclus 18 pacienţi cu vârsta <18 ani, care nu au primit anterior tratament cu inhibitori ai complementului. Perioada iniţială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 50 de săptămâni.

La iniţierea tratamentului 72.2% dintre pacienţi aveau afectare extrarenală, 38.9% aveau necesar de terapie

intensivă, iar rata de filtrare glomerulară era 22 ml/min/1.73m^2. După 26 de săptămâni de tratament răspunsul complet privind MAT a fost observat la 77.8% dintre pacienţi, iar după 50 de săptămâni 94.4%. Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului şi scăderea valorii serice a creatininei cu ≥ 25% au fost observate la 94.4%, 88.9% şi respectiv 83.3% dintre pacienţi. A fost observată o îmbunătăţire semnificativă a ratei de filtrare glomerulară la 26 de săptămâni (80 ml/min/1.73m^2) şi 50 de săptămâni (94 ml/min/1.73m^2). Nu au fost raportate reacţii adverse neaşteptate, decese sau infecţii meningococice[9]).

I. Indicaţia terapeutică

Ravulizumab este indicat în tratamentul pacienţilor cu diagnostic de SHUa, cu greutate corporală ≥10 kg, care nu au fost trataţi anterior cu inhibitori de complement sau au fost trataţi cu eculizumab pe o perioadă de cel puţin 3 luni şi prezintă dovezi de răspuns la acesta.

II. Criterii de eligibilitate pentru tratament

1. Criterii de includere

• Pacienţi cu microangiopatie trombotică (MAT) mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

- Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creşterea LDH, prezenţa reticulocitozei şi a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menţionat faptul că sunt cazuri de MAT care nu întrunesc toate criteriile pentru anemia hemolitică microangiopatică (ex: forme limitate renal).
- Trombocitopenie
- Afectare de organ

o Rinichi: injurie acută a rinichiului, HTA, oligoanuria, proteinurie, hematurie, dovada histologică a microangiopatiei trombotice formă acută/cronică (criteriul nu este obligatoriu)

o Afectare extrarenală: neurologică, digestivă, pulmonară, cardiacă, cutanată, oculară3 (asocierea nu este obligatorie).

- Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)

o Dozarea activităţii proteazei ADAMTS13

o Excluderea cauzelor infecţioase (SHU secundar infecţiei cu E. Coli entero-patogen: SHUSTEC), medicamentoase, bolilor autoimune/neoplaziilor.

- Confirmarea dereglării căii alterne a complementului (**Tabel 2, Figura 2**).

o Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 şi C4)

o Teste funcţionale (CH50 şi AP50)

o Cuantificarea produşilor de degradare: C3d, Bb, C5b-C9.

o Determinarea autoanticorpilor anti-factor I sau H.

o Teste genetice (criteriul este recomandat pentru evaluarea prognosticului, dar nu este obligatoriu; mutaţii vor fi identificate la 60-70% dintre pacienţi).

• Pacienţi care nu au fost trataţi anterior cu inhibitori de complement sau au fost trataţi cu eculizumab pe o perioadă de cel puţin 3 luni şi prezintă dovezi de răspuns la acesta.

Iniţierea tratamentului cu Ravulizumab nu trebuie să fie condiţionată de rezultatele acestor teste (cu excepţia C3 şi C4, multe sunt greu accesibile, cu rezultat disponibil după perioade lungi de timp).

Figura 1. Algoritmul de diagnostic şi management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică.

Algoritm adaptat după Brocklebank et al[3]) şi Goodship et al. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituţie a funcţiei renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxin E.Coli; HIV, virusul imunodeficienţei umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie iniţiat cât mai precoce (<24 - 48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică şi prevenirea recăderilor pe termen lung. Tratamentul suport este esenţial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de supleere a funcţiei renale, evitarea administrării de masă trombocitară). În populaţia

pediatrică, se recomandă iniţierea de primă intenţie a tratamentului cu inhibitori C5 de tipul ravulizumab. La adult, se recomandă terapie iniţială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică şi excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului

Tipul de investigaţie	
Teste funcţionale	Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activităţii factorului H
Cuantificarea calitativă şi cantitativă a componentelor complementului şi a proteinelor reglatoare	Nivelul seric al C3 şi C4 Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP
Cuantificarea produşilor de degradare ai complementului	Determinarea nivelului seric al C3d, Bb şi al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)
Determinarea autoanticorpilor	Anticorpi anti-factor H şi anti-factor I
Teste genetice	Mutaţii ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerol kinaza ε

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int. 2016
Abrevieri: MCP, membrane cofactor protein; sMAC, complexul de atact al membranei solubil, CFHR, complement factor H related proteins.

Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activităţii sistemului complement. Evaluarea paraclinică a activităţii cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcţionale (CH50, AP50) şi cantitative (C3, C4). Evidenţierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvenţial în funcţie de frecvenţa mutaţiilor genetice optimizează raportul cost-eficienţă în ceea ce priveşte diagnosticul SHU mediat de dereglarea sistemului complement. Abrevieri:CH50, complementul hemolitic total; AP50, activitatea hemolitică a căii alterne a complementului; SHU, sindrom hemolitic uremic; FH, factor H; FI, factor I; MCP, membrane cofactor protein, sMAC, complexul de atac al membranei solubil. Adaptat după Brenner & Rector's The Kidney.

2. Criterii de excludere:
- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotică secundara (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)

III. Tratament

- **Obiectivele tratamentului**
- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcţiei renale şi ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesităţii terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicaţiilor infecţioase

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare

Mecanism de acţiune

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal de tip IgG2/4K care se leagă specific de componenta C5 a cascadei complementului, inhibând astfel clivajul acesteia în C5a (anafilatoxina proinflamatoare) şi C5b (subunitatea iniţiatoare a complexului de atac membranar) şi previne formarea complexului de atac membranar (C5b-9). Ravulizumab conservă componentele progenitoare ale activării complementului, care sunt esenţiale pentru opsonizarea microorganismelor şi pentru clearance-ul complexelor imune.

Compoziţia cantitativă şi calitativă

Formula de ravulizumab este produsă din cultură celulară obţinută din ovar de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie cu ADN recombinant. Acesta se regăseşte sub formă de concentrat de soluţie perfuzabilă, în 2

cantităţi:

- Flacon de 300 mg/3 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Fiecare flacon de 3 ml conţine ravulizumab 300 mg (100 mg/ml). După diluare, concentraţia finală a soluţiei perfuzabile este de 50 mg/ml.
- Flacon de 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă Fiecare flacon de 11 ml conţine ravulizumab 1100 mg (100 mg/ml). După diluare, concentraţia finală a soluţiei perfuzabile este de 50 mg/ml.

Forma farmaceutică

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă (concentrat steril).

- Flacoane de 300 mg/3 ml şi 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluţie perfuzabilă. Soluţie transparentă, limpede până la uşor gălbuie, cu pH 7,4.

Doze şi modalitate de administrare

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreţinere, administrata sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, aşa cum se arată în Tabelul 3.

Ravulizumab sub formă de flacoane de 3 ml şi 11 ml trebuie diluat în ser fiziologic 0.9% până la o concentraţie finală de 50 mg/ml. În urma diluţiei, trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 şi 1,3 ore (10 şi 75 minute), în funcţie de greutatea corporală (vezi Tabelul 3 şi Tabelul 4). Dacă apare un eveniment advers în timpul administrării de ravulizumab, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei medicului. Pacientul trebuie monitorizat timp de o oră după perfuzie.

a. Pacienţi care nu au primit anterior tratament cu eculizumab

Doza de încărcare: doză unică administrată conform statutului de adult sau copil/adolescent şi a greutăţii corporale

Dozele de menţinere: prima doză de menţinere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare şi ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de adult sau copil/adolescent şi a greutăţii corporale

b. Pacienţi care necesită conversia de pe eculizumab pe ravulizumab

Doza de încărcare: doza unică administrată la 2 săptămâni de la ultima perfuzie cu Eculizumab, conform statutului de copil/adolescent şi a greutăţii corporale

Dozele de menţinere: prima doză de menţinere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare şi ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de copil/adolescent şi a greutăţii corporale

NB: La pacienţii pediatrici cu greutate ≥ 10 kg dar < 20 kg prima doză de menţinere se administrează tot la 2 săptămâni după doza de încărcare, însă ulterior dozele de menţinere e vor administra la intervale de 4 săptămâni;

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile faţă de ziua programată a perfuziei (cu excepţia primei doze de întreţinere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 3. Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienţi adulţi cu greutate corporală ≥cu 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de menţinere (mg)*)	Interval administrare doze menţinere (săptămâni)
≥ 40 până la < 60	2400	3000	8
≥ 60 până la < 100	2700	3300	8
≥ 100	3000	3600	8

*) Prima doză de menţinere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare, iar ulterior următoarele doze la interval de 8 săptămâni

Tabelul 4. Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, în funcţie de greutate, la copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≥ 10 kg şi < 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de menţinere (mg)*)	Interval administrare doze menţinere (săptămâni)
≥ 10 până la < 20	600	600	4
≥ 20 până la < 30	900	2100	8
≥ 30 pană la < 40kg	1200	2700	8

*) Prima doză de menţinere se administrează la 2 săptămâni după doza încărcare, iar ulterior următoarele doze la interval de 8 săptămâni

c. Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de administrare de plasmă, plasmafereză sau imunoglobulină intravenoasă (Ig I.V.)

Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu plasmă, plasmafereză sau Ig I.V. (Tabelul 5).

Tabelul 5. Doza suplimentară de ravulizumab după administrare de plasmă, plasmafereză sau administrare de Ig I.V.

Interval greutate corporală (kg)	Ultima doză (cea mai recentă) (mg)	Doză suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenţii de administrare de plasmă/ plasmafereză (mg)	Doză suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig I.V.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4 h după efectuarea fiecărei şedinţe de plasmafereză	În decurs de 4 h de la terminarea unui ciclu de Ig I.V.

Recomandări privind profilaxia recurenţei SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puţin 6 luni după iniţierea dializei, datorită şansei de recuperare a funcţiei renale în primele luni de la începerea tratamentului cu ravulizumab.
- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.
- Indicaţia de utilizare a tratamentului cu ravulizumab la pacienţii transplantaţi renal se evaluează în funcţie de riscul de recădere al bolii (necesită evaluarea genetică a cascadei complementului).
- Au fost raportate cazuri de conversie a tratamentului de pe eculizumab pe ravulizumab posttransplant renal, cu evoluţie favorabilă

Tabel 6. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală

Riscul de recădere	**Strategia de prevenţie**
Risc crescut (50 - 100%) (**Tabel 1 şi 2, Figura 2**) • Istoric de recădere precoce • Prezenţa unei mutaţii patogenice • Prezenţa unei mutaţii de tip "gain-of-function"	• Profilaxia cu ravulizumab este indicată • Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal
Risc moderat • Pacienţi fără mutaţie identificată • Pacienţi cu mutaţii cu semnificaţie patogenică incertă • Prezenţa unei mutaţii izolate a factorului I • Prezenţa unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H	• Profilaxia cu ravulizumab este indicată

Risc scăzut • Mutaţie izolată a MCP • Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare	• Fără profilaxie

IV. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţii produsului.
- Tratamentul cu ravulizumab nu trebuie iniţiat la pacienţii:
• cu infecţie netratată cu Neisseria meningitidis.
• nevaccinaţi recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepţia cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru monitorizare

Măsuri adjuvante

Vaccinare anti-meningogocică şi antibioprofilaxie

Se recomandă profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu ravulizumab prin vaccinare pentru tulpinile A, B, C, W, Y:

- Pacienţii trebuie vaccinaţi cu cel puţin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab;
- Dacă vaccinarea se produce cu mai puţin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel. Se vor utiliza antibiotice cu activitate anti-meningogocică;
- În anumite situaţii, se recomandă continuarea profilaxiei antibiotice pe toată durata tratamentului cu ravulizumab până la 2-3 luni după oprirea acestuia.

Deoarece vaccinarea anti-meningococică poate activa suplimentar complementul, pacienţii cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne şi simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN),microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceştia trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

La copii este recomandată şi vaccinarea pentru pneumococ şi Haemophilus Influenzae.

VI. Monitorizarea tratamentului

Tabel 7. Monitorizare

Evaluare	Obiective, criterii şi mijloace	Periodicitatea, recomandări
Generală	Date demografice	Iniţial
	Examen clinic complet	Iniţial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Monitorizarea eventualelor semne şi simptome de MAT (tensiune arterială, peteşii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei şi hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecţioase	Permanent la domiciliu
	Educarea pacienţilor pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică	Permanent
Renală	Funcţie renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)	Iniţial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Proteinurie/24 ore, hematurie	
	Tensiune arterială	
	Diureza	
Hematologică	Trombocite	Iniţial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului
	Hemoglobină	
	Lactat dehidrogenaza	
	Haptoglobina serică	
	Procentul de reticulocite	
	Prezenţa/absenţa schizocitelor pe frotiul sangvin periferic	
Afectare extrarenală	Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic şi paraclinic adaptată în funcţie de organul afectat	Permanent
Documentarea dereglării activităţii cascadei complementului (conform tabel 2)	C3 şi C4 seric	Iniţial
	Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP	Iniţial
	Determinarea activităţii cascadei complementului prin CH50 şi AP50	Iniţial
	Evaluarea prezenţei autoanticorpilor anti-factor H şi I	Iniţial
	Cuantificarea produşilor de degradare ai complementului (C3d, Bb şi complexul de atac membranar sC5b-9)	Iniţial
	Teste genetice	Iniţial
Monitorizarea eficacităţii terapiei cu ravulizumab	CH50 (ţintă: <10%)	Iniţial, lunar
	AP50 (ţintă: <10%)	Iniţial, lunar
	Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafaţa endoteliului)	În funcţie de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare)
	Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schizocite)	Iniţial, lunar

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Indicaţii de întrerupere a tratamentului

Deşi nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicaţia poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcţie de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutaţiei şi în absenţa oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice:

- Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicaţii infecţioase);
- Comorbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
- Dacă se decide oprirea medicamentului pacienţii trebuie să fie monitorizaţi atent clinic şi paraclinic timp de cel puţin 16 săptămâni pentru elemente sugestive de recădere a bolii.

• Clinic: afectare neurologică, convulsii, angină, tromboză sau creşterea tensiunii arteriale
• Paraclinic, prezenţa concomitentă a cel puţin 2 din următoarele: scăderea numărului de trombocite cu ≥ 25% din valoarea iniţială sau din valoarea maximă atinsă în timpul tratamentului, creşterea creatininei cu ≥ 25% din valoarea iniţială sau valoarea nadir din timpul tratamentului, creşterea LDH-ului cu ≥ 25% din valoarea iniţială sau valoarea nadir din timpul tratamentului.

- Dacă după oprirea tratamentului cu ravulizumab boala recade, se va lua în considerare reînceperea tratamentului cu ravulizumab sau măsuri suportive pentru tratamentul leziunilor specifice de organ.

Reacţii adverse ale tratamentului cu Ravulizumab

Reacţiile adverse asociate administrării de ravulizumab observate în studiile clinice şi cele din experienţa de după punerea pe piaţă a medicamentului sunt menţionate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Reacţii adverse asociate administrării de ravulizumab

	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 şi <1/10)	Mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100)
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Astenie, febră, status pseudogripal	Frisoane
Complicaţii legate de administrare	-	Reacţie asociată perfuziei	-
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	-	Urticarie, prurit, erupţie cutanată tranzitorie	-
Tulburări musculo-scheletale şi ale ţesutului conjunctiv	-	Artralgii, mialgii, spasme musculare	-
Tulburări ale sistemului imun	-	-	Hipersensibilitate, anafilaxie
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greaţă	Vărsături, dureri abdominale, dispepsie	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameţeală	-
Infecţii	Infecţie a tractului respirator superior	-	Infecţie meningococică, infecţie gonococică

VIII. Prescriptori

Medici din specialităţile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie şi hemato-oncologie pediatrică **din unităţile sanitare prin care se derulează programul.**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 360 cod (L04AA43-HPN): DCI RAVULIZUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ şi complicaţii trombotice. HPN este cauzata de mutaţii somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutaţia implică o deficienţă totală sau parţială a ansamblului de proteine (CD55 şi CD59 în special), proteine care sunt ataşate la suprafaţa membranei celulare prin ancora GPI, şi au rol în legarea complementului.

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ (t -MAB), ce conţine o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanţuri grele şi uşoare umane. Ravulizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută pentru proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a şi C5b şi prevenirea formării complexului de atac al membranei (MAC).

I. Indicaţii

Tratamentul pacienţilor adulţi, copii şi adolescenţi cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienţii cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii
- la pacienţii care sunt stabili clinic după ce au fost trataţi cu eculizumab cel puţin în ultimele 6 luni

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

RAVULIZUMAB este indicat pentru tratarea adulţilor cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

Nu se indica tratamentul cu ravulizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienţii cu HPN, în absenţa criteriilor de hemoliză.

Pacienţii cu indicaţie de tratament sunt definiţi ca adulţi, copii şi adolescenţi cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mare, cu diagnostic de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) cu hemoliză intravasculară mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin toate cele trei criterii:

a) Hemoliză intravasculară semnificativă (creşterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, scăderea hemoglobinei, scăderea haptoglobinei, prezenţa reticulocitozei) cu evidenţierea a cel puţin unuia din următoarele criterii:

- Anemie hemolitica semnificativă cu sau fără dependenţă sau istoric de transfuzii
- Tromboză venoasă sau arterială
- Hipertensiune sau insuficienţă pulmonară neexplicată de altă patologie
- Insuficienţă renală neexplicată de altă patologie
- Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee.

b) Prezenţa clonei majore leucocitare HPN ≥ 10% identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaţionale (cel puţin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară şi monocitară utilizând cel puţin markerii FLAER, CD157 pentru monocite şi granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite) cu recomandarea de gate conform ghidurilor.

c) Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

2. Criterii de excludere/contraindicaţii :

- Infirmarea HPN ca şi cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ şi/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux
- conform ghidurilor internaţionale menţionate la criteriile de includere)
- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienţii
- produsului.
- Refuzul vaccinării împotriva Neisseria meningitidis
- Tratamentul cu Ravulizumab nu trebuie iniţiat la pacienţii:

• cu infecţie netratată cu Neisseria meningitidis.

• nevaccinaţi recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepţia cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare

III. Tratament

Obiectivele tratamentului

a. Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH/haptoglobinei, normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei).

b. Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

La iniţierea tratamentului consimţământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

Doze şi Mod de administrare.

Doze

Ravulizumab trebuie administrat de către personalul medical şi sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienţilor cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii. La pacienţii care au prezentat o bună toleranţă a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării şi recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătăţii.

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de 0,2 µm şi nu trebuie administrat sub formă de injecţie intravenoasă rapidă sau în bolus. Ravulizumab 300 mg/30 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ravulizumab 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluţie perfuzabilă.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreţinere, administrata sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, aşa cum se arată în Tabelul 1. Pentru pacienţii adulţi (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreţinere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile faţă de ziua programată a perfuziei (cu excepţia primei doze de întreţinere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienţi adulţi cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg Interval greutate corporală (kg)

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreţinere (mg)*)	Interval de dozare
≥ 40 până la < 60	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
≥ 60 până la < 100	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
≥ 100	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

*) Prima doză de întreţinere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Instrucţiunile privind începerea tratamentului la pacienţii cărora nu li s-a administrat tratament cu inhibitor al complementului sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Instrucţiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

Grupă de pacienţi	Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate	Timpul până la prima doză de întreţinere de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate
În prezent, nu urmează tratament cu ravulizumab sau eculizumab	La începutul tratamentului	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos

Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) sau imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.)

S-a demonstrat că tratamentul cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) şi imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) scade concentraţiile serice de ravulizumab. Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu SP, PF sau Ig i.v. (Tabelul 3).

Tabelul 3: Doza suplimentară de ravulizumab după SP, PF sau Ig i.v.

Interval de greutate corporală (kg)a	Doza de ravulizumab cea mai recenta (mg)	Doza suplimentara (mg) în urma fiecărei intervenţii SP sau PF	Doza suplimentara (mg) în urma completării unui ciclu de Ig i.v.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4 ore după fiecare intervenţie de SP sau PF	În decurs de 4 ore în urma terminării unui ciclu de Ig .i.v.

Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă, kg = kilogram, SP = schimb de plasmă, PF = plasmafereză

Mod de administrare.

Ravulizumab concentrat pentru soluţie perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml şi 11 ml (100 mg/ml) şi trebuie diluat până la o concentraţie finală de 50 mg/ml. După diluare, Ravulizumab trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 şi 1,3 ore (10 şi 75 minute), în funcţie de greutatea corporală (vezi Tabelul 4 de mai jos).

Tabelul 4: Rata de administrare a dozei în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml şi 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluţie perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg)[a])	Doza de încărcare (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)	Doza de întreţinere (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20[b])	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30[b])	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40[b])	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

[a]) Greutatea corporală la momentul tratamentului

[b]) Numai pentru indicaţiile HPN şi SHUa.

HPN este o boală cronică şi se recomandă continuarea tratamentului cu ravulizumab pe toată durata vieţii pacientului, cu excepţia cazului în care încetarea tratamentului cu ravulizumab este indicată clinic.

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu HPN cu vârsta de 65 ani şi peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauţiilor speciale pentru tratamentul pacienţilor vârstnici - deşi experienţa privind utilizarea ravulizumab la pacienţii vârstnici cu HPN în studiile clinice este limitată.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă renală

Insuficienţă hepatică

Siguranţa şi eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienţii cu insuficienţă hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Infecţie meningococică gravă

Din cauza mecanismului său de acţiune, utilizarea ravulizumabului creşte susceptibilitatea pacientului la infecţie meningococică/sepsis cu meningococ (Neisseria meningitidis). Poate să apară boală meningococică cauzată de orice serogrup. Pentru a reduce acest risc de infecţie, toţi pacienţii trebuie vaccinaţi împotriva infecţiilor meningococice cu cel puţin două săptămâni înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, cu excepţia cazului în care riscul de întârziere a terapiei cu ravulizumab depăşeşte riscul de dezvoltare a unei infecţii meningococice. Pacienţii care încep tratamentul cu ravulizumab mai devreme de 2 săptămâni după administrarea unui vaccin meningococic trebuie să urmeze tratament profilactic antibiotic adecvat în decurs de 2 săptămâni după vaccinare. Vaccinurile împotriva serogrupurilor A, C, Y, W135 şi B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecţiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienţii trebuie vaccinaţi sau revaccinaţi conform ghidurilor naţionale actuale privind vaccinarea. Dacă un pacient trece de la tratamentul cu eculizumab, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este la zi, conform ghidurilor naţionale privind vaccinarea.

Vaccinarea poate să nu fie suficientă pentru prevenirea infecţiei meningococice. Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene. Au fost raportate cazuri grave sau letale de infecţii meningococice/sepsis meningococic la pacienţii trataţi cu ravulizumab şi la pacienţii trataţi cu alţi inhibitori ai complementului terminal. Toţi pacienţii trebuie să fie monitorizaţi pentru semne precoce ale infecţiei meningococice şi sepsisului cu meningococ, evaluaţi imediat ce infecţia este suspectată şi trataţi cu antibiotice adecvate. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la aceste semne şi simptome şi trebuie luate măsuri pentru solicitarea imediată a asistenţei medicale. Medicii trebuie să furnizeze pacienţilor o broşură de informare a pacientului şi un card pentru pacient.

Imunizare
Înaintea începerii tratamentului cu ravulizumab, este recomandat ca pacienţii să înceapă imunizările în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea.
Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. Ca rezultat, pacienţii cu boli mediate de complement pot manifesta o accentuare a semnelor şi simptomelor bolii de fond. Prin urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru simptome ale bolii după vaccinarea recomandată.
Pacienţii cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinaţi împotriva infecţiilor cu Haemophilus influenzae şi pneumococi şi trebuie să respecte strict recomandările naţionale privind vaccinarea pentru această grupă de vârstă.
Alte infecţii sistemice
Tratamentul cu ravulizumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu infecţii sistemice active.
Ravulizumabul blochează activarea complementului terminal; prin urmare, pacienţii pot avea o susceptibilitate crescută la infecţii cauzate de specia Neisseria şi de bacteriile încapsulate. Au fost raportate infecţii grave cu specia Neisseria (exceptând Neisseria meningitidis), inclusiv infecţii gonococice diseminate.
Pacienţilor trebuie să le fie furnizate informaţiile din Prospect pentru a le spori gradul de conştientizare privind posibilele infecţii grave şi semnele şi simptomele acestora. Medicii trebuie să sfătuiască pacienţii cu privire la prevenirea gonoreei.
Femeile aflate la vârsta fertilă
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul şi până la 8 luni după tratament.
Sarcina
Datele clinice provenite din utilizarea ravulizumabului la femeile gravide sunt inexistente.
Nu s-au efectuat studii non-clinice cu ravulizumab privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere.
Au fost desfăşurate studii privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere la şoareci, utilizând molecula surogat murină BB5.1, care au evaluat efectul blocadei C5 asupra aparatului reproducător.
În aceste studii nu au fost identificate toxicităţi asupra funcţiei de reproducere specifice în asociere cu nicio substanţă testată. Este cunoscut faptul că IgG umane traversează bariera placentară umană şi, astfel, este posibil ca ravulizumab să cauzeze inhibarea complementului terminal la nivelul circulaţiei fetale.
Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidenţierea efectelor toxice asupra funcţiei de reproducere.
La femeile gravide, utilizarea ravulizumabului poate fi luată în considerare după evaluarea riscurilor şi beneficiilor.
Alăptarea
Nu se cunoaşte dacă ravulizumab se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere desfăşurate la şoareci cu molecula surogat murină BB5.1 nu au identificat nicio reacţie adversă pentru pui, ca urmare a consumării laptelui provenit de la femelele tratate.
Nu se poate exclude un risc pentru sugari.
Întrucât multe medicamente şi imunoglobuline se excretă în laptele uman şi din cauza posibilităţii apariţiei reacţiilor adverse grave la sugarii alăptaţi, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab şi timp de până la 8 luni după tratament.
Fertilitatea
Nu s-au efectuat studii non-clinice specifice cu ravulizumab privind fertilitatea.
Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere desfăşurate la şoareci cu molecula surogat murină (BB5.1) nu au identificat nicio reacţie adversă asupra fertilităţii femelelor sau masculilor trataţi.

V. Monitorizarea tratamentului

Se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe toată durata vieţii pacientului, cu excepţia cazului în care condiţiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Ravulizumab. Pacienţii cu HPN trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). În cazul unei doze omise, reluaţi programul regulat cât mai curând posibil. Programul de dozare poate varia ocazional cu ± 7 zile faţă de ziua programată pentru infuzie (cu excepţia primei doze de întreţinere a Ravulizumab), dar doza ulterioară ar trebui administrată conform programului original.
Înainte de iniţierea tratamentului necesita screening viral pt VHB, VHC, HIV
Înainte de fiecare administrare a tratamentului este necesara evaluarea hemoleucogramei serice, nivelul Reticulocitelor, CRP, LDH, haptoglobina serica, Test Coombs direct şi indirect, funcţia hepatica, funcţia renala , bilirubina Totala şi bilirubina indirecta.

VI. Indicaţii de întrerupere a tratamentului

PNH este o boală cronică şi se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe parcursul vieţii pacientului. Dacă pacienţii cu PNH trebuie să întrerupă tratamentul cu Ravulizumab, aceştia ar trebui să fie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome de hemoliză, identificate prin creşterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariţia simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăţi de respiraţie (dispnee), evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncţie erectilă. Monitorizaţi orice pacient care trebuie să întrerupă Ravulizumab timp de cel puţin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza şi alte reacţii. Dacă apar semne şi simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luaţi în considerare reluarea tratamentului cu Ravulizumab.
- Lipsa de complianţă la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacţii adverse severe la medicament (complicaţii infecţioase)
- Comorbidităţi ameninţătoare de viaţă, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterala a pacientului de a opri terapia
- Deşi nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicaţia poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcţie de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atenţionări legate de întreruperea tratamentului:
- Dacă pacienţii cu HPN întrerup tratamentul cu Ravulizumab, aceştia trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru depistarea semnelor şi simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absenţa diluţiei datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de <5 g/dl sau o scădere de >4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creştere de 50% a creatininei; sau tromboză.
- Pacienţii care întrerup tratamentul cu Ravulizumab trebuie monitorizaţi timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacţii.
- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Ravulizuamb, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă >50% din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie şi pediatrie.

Anexa Nr. 1

CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (RAVULIZUMAB)

INTRODUCERE

Acest consimţământ este adresat adulţilor care suferă de Hemoglobinurie paroxistica nocturnă (HPN).
Documentul oferă informaţii despre Ravulizumab, cum va fi administrat şi informaţii importante de siguranţă pe care trebuie cunoscute.

CE ESTE RAVULIZUMAB?

Ravulizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienţii cu hemoglobinurie paroxistica nocturna în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpii sunt substanţe care în sânge pot lega ţinte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricaţi pentru a fi cât

mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicaţia provine dintr-o singură clonă de anticorp şi toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizata prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ şi complicaţii trombotice. Manifestările clinice sunt variabile şi includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare şi mediu (vene hepatice, abdominale, creier şi piele), precum şi un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală şi dispnee. Datorita hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidenţiată prin producţia de urină închisă la culoare din timpul nopţii şi dimineaţa, chiar hemoragică, context în care pacienţii pot prezenta şi fenomene de insuficienţă renală, sindrom icteric. Pacienţii prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri şi un disconfort permanent, împiedicând alimentarea şi hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic şi afectării pulmonare, iar prin creşterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Ravuliziumab este un anticorp care leagă una din părţile sistemului complementului şi o face inactivă.

Aşadar Ravulizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici şi formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia şi distrugerea de organe în cadrul acestei afecţiuni. Cum HPN este o boală cronică, Ravulizumab este prevăzut ca tratament pentru termen-lung.

Întrebări frecvente

Care sunt datele de siguranţă referitoare la Ravulizuamb?

INFORMAŢII DE SIGURANŢĂ IMPORTANTE

Cum Ravulizumab blochează o parte a sistemului imun, creşte riscul infecţiei cu un tip de bacterie, numită Neisseria meningitidis. Aceasta poate cauza meningită care este o inflamare puternică a creierului sau infecţie severă a sângelui. Aceste infecţii necesită îngrijire de specialitate urgenţă, deoarece poate fi rapid fatale sau ameninţătoare de viaţa sau pot fi urmate de dizabilităţi majore.

Este important să înţelegeţi măsurile de precauţie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunteţi îngrijoraţi că aţi putea avea această infecţie (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Ravulizumab trebuie să fiţi vaccinaţi împotriva infecţiei meningococice sau să fiţi pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides, pana când vaccinul va avea timp să îşi facă efectul.

Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grija să primiţi vaccinarea anti-meningococică cu cel puţin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veţi primi un antibiotic pentru cel puţin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecţiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecţia, dar nu elimină riscul complet.

Va trebui să fiţi conştienţi de semnele şi simptomele infecţiei şi să informaţi imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveţi una din următoarele simptome: durei de cap cu greaţă şi vărsături, dureri de cap cu gât sau ceafă înţepenită, febră, erupţie, confuzie, dureri musculare severe combinate
cu simptome de gripă.

Dacă nu puteţi contacta medicul dumneavoastră, mergeţi la departamentul de Urgenţe şi descrieţi situaţia medicală şi terapia primită.

Care sunt paşii pe care ar trebui sa-I urmez înainte de a incepe tratamentul?

Înainte începerii tratamentului cu Ravulizumab, medicul curant va discuta importanţa următoarelor aspecte:

a. Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecţiei cu bacteria Neisseria meningitidis

b. Înţelegerea simptomelor asociate acestei infecţii şi ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome

c. Continuarea şi întreruperea tratamentului cu Ravulizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant

În plus, veţi fi monitorizaţi cu grija, pentru depistarea infecţiei meningococice şi a altor infecţii, pe durata tratamentului.

Cum încep terapia cu Ravulizumab?

Ravulizumab trebuie prescris de către un medic.

Veţi primi un pachet de început care conţine:

a. Cardul de siguranţă al pacientului: este foarte importantă identificarea rapidă şi tratarea anumitor tipuri de infecţie la pacienţii care primesc Ravulizumab; aşadar veţi primi un Card de siguranţă care conţine simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriţi. Purtaţi cu dumneavoastră întotdeauna acest card şi arătaţi-l oricărui reprezentant al sistemului medical.

b. Broşura de informare a pacientului cu HPN

c. Medicul dumneavoastră vă va oferi participarea în Registrul HPN

Cum se administrează Ravulizumab ?

Ravulizumab este administrat prin injectare intravenoasă, sub formă de perfuzie intravenoasă care durează între 10 şi 75 minute. Trebuie preparată şi administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistentă medicală) în domeniul sănătăţii. Aşa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Ravulizumab poate cauza reacţii adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactaţi medicul dacă aceasta se întâmplă.

Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiţi vaccinul împotriva infecţiei meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări şi în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infecţiei cu Neisseria meningitides.

După fiecare injectare veţi fi monitorizaţi pentru o oră. Veţi observa cu atenţie instrucţiunile date de medicul dumneavoastră.

Care sunt dozele de Ravulizumab folosite?

Este foarte important să nu lipsiţi sau amânaţi oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului şi a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici şi formarii cheagurilor de sânge.

Cât timp trebuie să iau Ravulizuamb?

Deoarece HPN este o boală cronică Ravulizumab este prevăzut ca un tratament de durată.

Pacienţii care au început tratamentul cu Ravulizumab trebuie să continue să primească această terapie, chiar dacă se simt mai bine.

Întreruperea sau încheierea tratamentului cu Ravulizuamb poate cauza revenirea simptomelor HPN, după oprirea tratamentului cu Ravulizuamb.

Toţi pacienţii care au întrerupt tratamentul cu Ravulizuamb au prezentat revenirea semnelor şi simptomelor HPN. Nu trebuie să întrerupeţi tratamentul cu Ravulizuamb fără să discutaţi aceasta cu medicul dumneavoastră.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreţinere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului. Pentru pacienţii adulţi (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreţinere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile faţă de ziua programată a perfuziei (cu excepţia primei doze de întreţinere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Dacă plănuiţi să opriţi tratamentul cu Ravulizuamb, înainte trebuie să vorbiţi cu medicul dumneavoastră despre posibilele efecte secundare şi riscuri.

Acestea pot fi:

- Urinare scăzută (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare în starea dumneavoastră de alertă.
- Modificare ale testelor de sânge: o scădere semnificativă a numărului de trombocite, deoarece ele sunt folosite în formarea cheagurilor de sânge, o creştere semnificativă a distrugerii celulelor roşii, sau o creştere a nivelului seric de creatinină (afectare renală acută)
- Dureri de piept sau angină, scurtarea respiraţiei

Sunt şi alte consideraţii pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Ravulizumab?

Riscurile infecţioase

Datorita modului în care Ravulizuamab acţionează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauţie, dacă aveţi o infecţie sistemică

Reacţii alergice

Ravulizumab conţine o proteina care pot cauza reacţii alergice la anumiţi oameni. dacă prezentaţi semne şi simptome după ce aţi primit Ravulizumab, adresaţi-vă unui medic. Cu toate acestea, reacţiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicaţii

Este important să înţelegeţi că anumite medicamente pe care le primiţi nu trebuie schimbate fără a vă consulta medicul. Vă rugăm, fiţi siguri ca medicul dumneavoastră ştie toate medicamentele pe care le luaţi.

Disfuncţii Renale (rinichi) şi Hepatice (ficat)

Dacă suferiţi de insuficienţă renală sau hepatică, vă rog să informaţi medicul înainte de tratament.

Sarcina

Spuneţi medicului înaintea începerii tratamentului cu Ravulizumab dacă sunteţi însărcinată sau plănuiţi să rămâneţi însărcinată. Ravulizumab străbate placenta şi poate fi regăsit în sângele fătului sau nou-născutului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul şi până la 8 luni după tratament

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă ravulizumab se excretă în laptele uman, astfel ca nu poate fi exclusă posibilitatea ca ravulizumab să treacă în laptele pe care copilul dumneavoastră îl primeşte şi nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente şi imunoglobuline se excretă în laptele uman şi din cauza posibilităţii apariţiei reacţiilor adverse grave la sugarii alăptaţi, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab şi timp de până la 8 luni după tratament.

Persoanele vârstnice

Nu exista date care să sugereze ca sunt necesare precauţii speciale la persoanele vârstnice- deşi experienţa administrării de ravulizumab la aceasta grupa de vârsta este încă limitata.

Efecte adverse

Ravulizumab este în general bine tolerat. Cele mai comune reacţii adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, ameţeală, greata, febra (pirexie) şi infecţii la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita. Durerile de cap frecvent sunt moderate şi nu persista după faza iniţială de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ....., în calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat în secţia ....., în urma parcurgerii acestor informaţii despre produs (DCI: Ravulizumab) precum şi a informaţiilor medicale oferite de medicul curant în Hemoglobinuria paroxistica nocturnă, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Menţionez că mi s-au explicat şi am înţeles riscurile evoluţiei în absenţa acestui tratament, precum şi cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Ravulizumab.

Menţionez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boala şi de schema terapeutică şi nu am neclarităţi.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizării împotriva infecţiei meningococice şi sunt de acord cu procurarea şi efectuarea acestuia în cel mai scurt timp.

Nume şi prenume pacient ..... Data .....
Semnătură pacient .....
Nume şi prenume medic ..... Data .....
Semnătură medic .....

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 361 cod (S01LA04): DCI RANIBIZUMABUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Ranibizumab este un fragment de anticorp monoclonal umanizat produs pe celule de Escherichia coli prin tehnologie de recombinare a ADN-ului. Ranibizumabul este un fragment de anticorp monoclonal recombinant umanizat care acţionează împotriva factorului A de creştere a endoteliului vascular uman (FECV-A). Acesta se leagă cu afinitate mare de izoformele FECV-A (de exemplu FECV110, FECV121 şi FECV165), prevenind astfel legarea FECV-A de receptorii săi RFECV-1 şi RFECV-2.

Legarea FECV-A de receptorii săi duce la proliferarea celulelor endoteliale şi la neovascularizaţie, precum şi la creşterea permeabilităţii vasculare, considerându-se că toţi aceşti factori contribuie la afectarea vizuală cauzată de edemul macular diabetic.

I. Indicaţii terapeutice

Ranibizumab este indicat la adulţi pentru:

• Tratamentul afectării acuităţii vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)

• Tratamentul neovascularizaţiei (forma umedă) din cadrul degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Pacienţi adulţi cu afectarea acuităţii vizuale determinate de edemul macular diabetic
- Pacienţi adulţi cu afectarea acuităţii vizuale determinate de neovascularizaţia maculară din DMLV

2. Criterii de excludere

- Pacienţi cu hipersensibilitate la unul din componenţii medicamentului.
- Copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani

III. Tratament

1. Doze

Ranibizumab trebuie administrat de un oftalmolog cu experienţă în injectarea intravitreană.

Doza recomandată de la adulţi, pentru ambele indicaţii, este de 0,5 mg administrată ca injecţie unică intravitreană. Aceasta corespunde unui volum de injectare de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în acelaşi ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

2. Mod de administrare

Flacon de unică folosinţă, exclusiv pentru administrare intravitreană.

Deoarece volumul conţinut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulţi), o parte din volumul conţinut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare.

Flaconul trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule şi modificări de culoare.

Procedura de injectare trebuie să aibă loc în condiţii aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuşi sterile, a unui câmp steril şi a unui blefarostat steril (sau un echivalent) şi disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacţiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenţie înainte de efectuarea procedurii intravitroase.

Înainte de injectare trebuie să se administreze un anestezic adecvat şi un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafaţa pleoapelor şi suprafaţa oculară, în conformitate cu practica locală.

La adulţi, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreană, evitându-se meridianul orizontal şi ţintind spre centrul globului ocular. Apoi se administrează volumul de injectat de 0,05 ml; pentru următoarele injectări trebuie utilizată o altă zonă sclerală.

3. Perioada de tratament

Tratamentul la adulţi este început cu o injecţie pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de evoluţie a bolii, şi anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă şi nu apar modificări ale altor semne şi simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului.

În continuare, intervalele de monitorizare şi tratament trebuie stabilite de medic şi trebuie să fie în funcţie de evoluţia bolii, conform evaluării parametrilor acuităţii vizuale şi/sau anatomici. Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea ranibizumab trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluţiei bolii poate include examinarea clinică, testarea funcţională sau tehnici de imagistică

medicală (de exemplu, tomografie în coerenţă optică maculară sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienţii sunt trataţi conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obţinută acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de evoluţie a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluţie a bolii sau acuitatea vizuală este afectată.

Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum până la o lună o dată pentru EMD.

Intervalul de administrare a tratamentului trebuie prelungit cu maximum două săptămâni o dată pentru DMLV, forma umedă.

Dacă reapare evoluţia bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecinţă.

Ranibizumab şi fotocoagularea cu laser în cazul EMD

Există o oarecare experienţă privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser.

Atunci când se administrează în aceeaşi zi, ranibizumab trebuie administrat la cel puţin 30 minute după fotocoagulare cu laser. Ranibizumab poate fi administrat şi pacienţilor cărora li s-a administrat anterior fotocoagulare cu laser.

4. Ajustare doze

- Vârstnici

• Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experienţă limitată la pacienţii cu EMD/DMLV, cu vârsta peste 75 ani.

- Insuficienţă renală

• Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

- Insuficienţă hepatică

• Ranibizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauţii speciale la această grupă de pacienţi.

IV. Contraindicaţii

- Pacienţii cu infecţii oculare sau perioculare active sau suspectate.
- Pacienţii cu inflamaţii intraoculare active severe.

V. Reacţii adverse

Majoritatea reacţiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitroasă (a se consulta RCP produs)

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie în registrul de la sala de operaţii sau sala de tratament unde s-a efectuat injectarea.

Reacţii aferente injectării intravitreene

Injectările intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamaţii intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană şi cataractă traumatică iatrogenă.

Atunci când se administrează ranibizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică. Suplimentar, pacienţii trebuie monitorizaţi în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariţiei unei infecţii. Pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze fără întârziere oricare simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menţionate mai sus.

Creşteri ale presiunii intraoculare

La adulţi, s-au observat creşteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creşteri susţinute ale PIO. Atât presiunea intraoculară, cât şi perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate şi menţinute la valori corespunzătoare. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele acestor reacţii adverse posibile şi trebuie sfătuiţi să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzaţie accentuată de disconfort, agravare a înroşirii ochilor, vedere înceţoşată sau reducerea acuităţii vizuale, intensificare a senzaţiei de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

Tratament bilateral

Datele limitate privind utilizarea bilaterală a ranibizumab (inclusiv administrarea în aceeaşi zi) nu sugerează un risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse sistemice comparativ cu tratamentul unilateral.

Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potenţial de imunogenitate. pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze creşterea severităţii oricărei inflamaţii intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

Utilizarea concomitentă a altor anti-FECV (factor endotelial de creştere vasculară)

Ranibizumab nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente anti-FECV (sistemice sau oculare).

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului. Nu există date disponibile privind fertilitatea.

Sarcina

Expunerea sistemică la ranibizumab este scăzută după administrarea oculară, dar din cauza mecanismului său de acţiune, ranibizumabul trebuie considerat ca fiind potenţial teratogen şi embrio- /fetotoxic. Astfel, ranibizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul anticipat depăşeşte riscul potenţial pentru făt. Femeilor care doresc să rămână gravide şi au fost tratate cu ranibizumab li se recomandă să aştepte ce puţin 3 luni de la administrarea ultimei doze de ranibizumab înainte de a concepe un copil.

Alăptarea

Nu se recomandă alăptarea în timpul utilizării ranibizumab.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Procedura de administrare a tratamentului poate determina tulburări de vedere temporare, care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

Pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral

Există date limitate privind siguranţa tratamentului pentru EMD/DMLV, la pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente vasculare ischemice tranzitorii. Este necesară precauţie în cazul tratamentului acestor pacienţi.

VII. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea evoluţiei bolii după tratament şi evaluarea eficacităţii acestuia include examinarea clinică, testarea funcţională (acuitatea vizuală) sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerenţă optică maculară sau angiografie cu fluoresceină) pentru măsurarea grosimii maculei la o lună postinjecţie.

VIII. Întreruperea tratamentului

Situaţiile de întrerupere definitivă sunt :

- refuzul pacientului de a mai continua tratamentul;
- parametrii vizuali şi anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, cu o deteriorare persistentă a acuităţii vizuale şi identificarea modificărilor anatomice care sugerează răspuns neadecvat la terapie. Aceste evidenţe include creşterea progresivă în dimensiuni a leziunii confirmată prin angiofluorografie, înrăutăţirea parametrilor OCT indicatori ai neovascularizaţiei coroidiene sau alte evidenţe care demonstrează progresia bolii (hemoragii noi semnificative sau exudate) în ciuda tratamentului optim la 3 vizite consecutive;
- hipersensibilitate stabilită sau suspicionată la unul din componentele medicamentului;
- scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat la mai puţin de 15 litere (absolute) la 2 vizite consecutive ale ochiului tratat atribuibile DMLV, în absenţa altei patologii;
- scăderea acuităţii vizuale cu cea mai bună corecţie în ochiul tratat cu > de 30 de litere comparativ cu vizita baseline sau cu valoarea cea mai bună a acuităţii vizuale obţinută de la vizita baseline , indicând fie un efect slab al tratamentului, fie un efect advers;

Situaţiile de întrerupere temporară includ:

1. Inactivarea bolii

Boala se consideră inactivă când:

- fluid persistent în absenţa leakage-ului demonstrat de angiofluorografie sau alte evidenţe care să sugereze lipsa de creştere în dimensiune a leziunii, lipsa de noi hemoragii sau exudate;
- lipsa de înrăutăţire a indicatorilor OCT privind activitatea neovascularizaţiei coroidiene după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa creşterii leziunii după discontinuitatea recentă a tratamentului;

- lipsa deteriorării vederii atribuită activităţii neovascularizaţiei coroidiene.

2. Prezenţa efectelor adverse legate de medicament sau procedura de injectare:

- endoftalmita
- dezlipirea de retină
- uveită severă
- severe uncontrolled uveitis
- d.infecţie perioculară în derulare
- alte complicaţii oculare atribuite ranibizumab sau procedurii de injectare
- fenomene trombembolice, incluzând infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale în primele 3 luni după tratament sau fenomene trombembolice recurente în legătură cu tratamentul cu ranicizumab

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea de oftalmologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 362 cod (S01XA18): DCI CICLOSPORINUM*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Boala ochiului uscat (DED) sau keratoconjunctivita sicca este una dintre cele mai frecvente patologii care afectează pacienţii din întreaga lume. Anomaliile filmului lacrimal se caracterizează prin compoziţia să anormală sau deficienţă. Ochiul uscat a fost definit de International Dry Eye Workshop (DEWS) ca o boală multifactorială a lacrimilor şi a suprafeţei oculare care are ca rezultat simptome de disconfort, tulburări vizuale şi instabilitate a filmului lacrimal, cu potenţiale leziuni ale suprafeţei oculare. Este însoţită de osmolaritatea crescută a filmului lacrimal şi inflamaţia suprafeţei oculare.

Comitetul DEWS (The Dry Eye Workshop) a propus 4 grade de severitate a sindromului de ochi uscat:

• Gradul 1: disconfort uşor şi/sau episodic, simptomele vizuale sunt absente sau reprezentate de o uşoară oboseală vizuală ce poate fi episodică, afectarea corneei şi a conjunctivei este absentă sau uşoară.

• Gradul 2: disconfort moderat, episodic sau cronic, simptomele vizuale sunt deranjante şi/ sau limitează temporar activitatea, conjunctiva şi corneea sunt uşor afectate.

• Gradul 3: disconfort sever, frecvent sau constant, simptomele vizuale sunt deranjante, cronice şi/sau constante, limitând activitatea, conjunctiva şi corneea sunt moderat sau marcat afectate.

• Gradul 4: disconfort sever şi/sau debilitant şi constant, simptomele vizuale sunt constante şi/sau debilitante, conjunctiva şi corneea sunt sever afectate, cu apariţia eroziunilor punctate corneene severe.

În forma să severă, sindromul de ochi uscat este caracterizat de un nivel mai crescut al osmolarităţii, precum şi al inflamaţiei, iar aceste mecanisme duc la deteriorarea tisulară, cu potenţiale urmări debilitante (eroziuni punctate corneene severe, keratita filamentoasă, ulceraţii corneene).

I. Indicaţii terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)

Tratamentul cheratitei severe la pacienţii adulţi cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale, **cu adresabilitate către pacienţii diagnosticaţi cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjögren primar**.

II. Criterii de includere

Pacienţii adulţi cu xeroftalmie cronică cu adresabilitate pentru categoria de pacienţi diagnosticaţi cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjogren primar.

III. Criterii de excludere

- 1.Sarcină, lăuzie
- 2.Herpes ocular
- 3 Pacienţi cu vârsta sub 18 ani

III. Tratament

Tratamentul cronic de 12 luni este perioada medie de tratament în studii clinice (minim 6 luni)

Doze:

Doza recomandată este de o picătură în ochiul afectat sau în ambii ochi, o dată pe zi, înainte de culcare.

Mod de administrare: Oftalmică.

Dacă a fost omisă o doză, tratamentul trebuie continuat în ziua următoare, ca de obicei.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu utilizeze mai mult de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afectaţi).

Precauţii care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului:

- Pacienţii trebuie instruiţi să îşi spele mai întâi mâinile.
- Înainte de administrare, recipientul unidoză trebuie agitat uşor.
- Recipientul unidoză este pentru o singură administrare. Fiecare recipient unidoză este suficient pentru tratarea ambilor ochi.

Orice cantitate de emulsie rămasă neutilizată trebuie aruncată imediat.

Pacienţii trebuie instruiţi să efectueze ocluzie nazo-lacrimală şi să închidă pleoapele timp de 2 minute după instilare, pentru a reduce absorbţia la nivel sistemic. Acest lucru poate duce la scăderea reacţiilor adverse sistemice şi la creşterea activităţii locale.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, celelalte medicamente trebuie administrate la interval de cel puţin 15 minute. Ciclosporinum trebuie administrat ultimul.

IV. Reacţii adverse

Oculare

Foarte frecvente:

• iritaţie oculară;
• durere oculară.

Frecvente:

• eritem şi edem palpebral;
• creşterea secreţiei lacrimale;
• hiperemie oculară;
• vedere înceţoşată;
• edem palpebral;
• hiperemie conjunctivală
• iritaţie la locul de instilare;
• eritem la locul de instilare;

Mai puţin frecvente:

• edem conjunctival;
• tulburări lacrimale;
• secreţie oculară;
• prurit ocular;
• iritaţie conjunctivală;
• conjunctivita;
• senzaţie de corp străin în ochi;
• depuneri în ochi;
• cheratita;
• blefarita;
• decompensare corneană;
• şalazion;
• infiltrate corneene;
• cicatrice corneană;
• prurit al pleoapei;
• iridociclita.

Generale

• infecţii generalizate

V. Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă (ciclosporină) sau la oricare dintre excipienţii din compoziţia medicamentului
- Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Herpes ocular

Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienţi cu antecedente de herpes ocular şi, de aceea, trebuie utilizat cu prudenţă la aceşti pacienţi.

Lentile de contact

Nu a fost studiată utilizarea Ciclosporinum la pacienţii care poartă lentile de contact. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor cu cheratită severă. Lentilele de contact trebuie scoase înainte de instilarea picăturilor oftalmice, înainte de culcare, şi pot fi reintroduse la trezire.

Glaucom

Experienţa cu Ciclosporinum în tratamentul pacienţilor cu glaucom este limitată. La aceşti pacienţi este necesară prudenţa, în special în cazul administrării concomitente a Ciclosporinum cu betablocante, despre care se cunoaşte că reduc secreţia lacrimală.

Efecte asupra sistemului imunitar

Medicamentele care afectează sistemul imunitar, incluzând ciclosporina, pot influenţa mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecţiilor şi patologiilor maligne. Administrarea concomitentă de Ciclosporinum şi picături oftalmice care conţin corticosteroizi ar putea potenţa efectele acestuia asupra sistemului imunitar.

Preparatul comercial conţine clorura de cetalconiu ca excipient, care poate determina iritaţie la nivelul ochiului.

Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepţia la femei

Ciclosporinum nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Nu există date privind efectele asupra fertilităţii la om. Nu a fost raportată afectarea fertilităţii la animalele cărora li s-a administrat ciclosporina pe cale intravenoasă.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Ciclosporinum la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Ciclosporinum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile potenţiale pentru mamă depăşesc riscurile potenţiale pentru făt.

Alăptarea

După administrarea orală, ciclosporina se excretă în laptele matern. Există informaţii insuficiente cu privire la efectele ciclosporinei asupra nou-născuţilor/sugarilor. Cu toate acestea, în cazul utilizării de ciclosporină sub formă de picături oftalmice, la doze terapeutice, este puţin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantităţi suficiente de medicament. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu Ciclosporinum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Ciclosporinum are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament poate determina temporar vedere înceţoşată sau alte tulburări de vedere care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie sfătuiţi să nu conducă vehicule şi să nu folosească utilaje înainte ca vederea să le fi revenit la normal.

Pacienţi vârstnici:

Grupul de pacienţi vârstnici a fost studiat în studii clinice. Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienţi cu insuficienţă renală sau hepatică:

Efectul Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Totuşi, nu sunt necesare măsuri speciale la aceste grupe de pacienţi.

VI. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a eficienţei tratamentului

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie repetată cel puţin o dată la interval de 6 luni prin examen biomicroscopic al suprafeţei anterioare a globului ocular pentru evaluarea filmului lacrimal, examinarea corneei şi testul Schirmer pentru evaluarea cantitativă a secreţiei lacrimale.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazul apariţiei efectelor adverse, tratamentul va fi întrerupt.

VIII. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază de către medicul oftalmolog şi poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele şi pe durata menţionate în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 363 cod (V03AE05): DCI OXIHIDROXID SUCROFERIC*)

*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Hiperfosfatemia este o complicaţie frecventă a Bolii cronice de rinichi avansate (cu filtrat glomerular estimat sub 30mL/min), raportată la aproximativ 70% dintre pacienţii dializaţi (Boală cronică de rinichi categoria G5D)[1,2]). Hiperfosfatemia este o componentă a tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR - hiperparatiroidism secundar, boală osoasă renală şi afecţiunile cardio-vasculare - care au un puternic impact negativ prin creşterea riscului de fracturi şi de mortalitate generală şi de cauză cardio-vasculară.

Ghidurile de tratament al Tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR - KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) şi SRN (Societatea Română de Nefrologie) - sugerează drept obiectiv terapeutic la pacienţii dializaţi reducerea fosfatemiei către valorile normale de referinţă ale laboratorului. Pentru atingerea acestui obiectiv, este sugerată administrarea chelatorilor intestinali de fosfaţi, însă cu evitarea hipercalcemiei şi limitarea aportului de calciu din medicamente.

În prezent, pentru tratamentul farmacologic al hiperfosfatemiei la pacienţii cu BCR dializaţi sunt disponibile:

- Sărurile de calciu (combinate sau nu cu săruri magneziu) sunt folosite pe scară largă datorită disponibilităţii şi preţului scăzut, dar utilizarea lor creşte riscul de hipercalcemie, de boală osoasă adinamică şi de favorizare a calcificărilor vasculare;
- Sărurile de aluminiu sunt rar utilizate, din cauza acumulării tisulare a aluminiului cu toxicitate neurologică, osoasă şi medulară;
- Sevelamer-ul (chelator aş fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile precedentelor două preparate, cu eficacitate comparabilă; produce reacţii adverse digestive şi necesită un număr mare de tablete zilnic;
- Sărurile de lantanum (chelator intestinal al fosfaţilor fără calciu şi aluminiu) evită riscurile primelor două preparate.

Oxihidroxidul sucroferic este un chelator intestinal de fosfat fără calciu şi aluminiu, care leagă fosfaţii prin schimbarea liganzilor între moleculele de hidroxid şi/sau de apă şi ionii de fosfaţi din intestin.

Preparatul comercial conţine oxihidroxid de fier (III) polinuclear (500mg/comprimat masticabil), sucroză şi amidon.

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric randomizat în raport 2:1 cu comparator activ (sevelamer carbonat) şi design deschis, cu durată de 6 luni, au fost incluşi 1059 adulţi trataţi prin hemodializă şi dializă peritoneală (707 în lotul cu oxihidroxid sucroferic şi 348 în cel cu sevelamer). Parametrul principal a fost variaţia fosfatemiei. Rezultatele studiului au indicat că oxihidroxidul sucroferic nu a fost inferior sevelamer-ului pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienţi dializaţi. Deoarece în lotul tratat cu oxihidroxid sucroferic numărul de comprimate necesare a fost mai mic, aderenţa la tratament a fost mai bună7. În extensia acestui studiu, desfăşurată după un design similar pentru o perioadă suplimentară de 28 săptămâni, au intrat 644 adulţi dializaţi care au finalizat primul studiu, (384 în tratament cu oxihidroxid sucroferic şi 260 cu sevelamer). A fost constatată menţinerea efectului asupra fosfatemiei la un an de tratament şi nu au fost înregistrate reacţii adverse notabile sau acumulare de fier. Profilul de siguranţă şi tolerabilitate al oxihidroxid sucroferic a fost confirmat şi de un studiu observaţional prospectiv multicentric (date din "viaţa reală") la a 1365 bolnavi dializaţi monitorizaţi timp de 36 luni.

I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)

Oxihidroxid sucroferic este recomandat pentru tratamentul hiperfosfatemiei la pacienţi adulţi cu BCR categoria 5D (aflaţi în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care au hiperfosfatemie peste 5,6mg/dL (1,8mmol/L):

• persistentă sub tratament cu alt tip de chelatori ai fosfaţilor

SAU

• asociată cu contraindicaţii pentru administrarea sărurilor de calciu.

Oxihidroxid sucroferic este parte a tratamentului complex adresat tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR, astfel că poate fi asociat cu activatori ai receptorilor vitaminei D şi calcimimetice.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT

1. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi cu BCR stadiul 5D (aflaţi în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care prezintă:

- Hiperfosfatemie ≥5,6 mg/dL (≥ 1,8 mmol/L) persistentă după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricţie dietetică de fosfaţi, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conţinutul în fosfaţi al alimentelor ingerate, adecvarea dializei); sau
- Hiperfosfatemie ≥5,6 mg/dL (≥ 1,8 mmol/L) persistentă 4 săptămâni, asociată cu una din următoarele situaţii:
  - Hipercalcemie persistentă ≥ 10,8 mg/dL (≥ 2,65 mmol/L) sau episoade repetate de hipercalcemie >10,5 mg/dL sub tratamentul cu săruri de calciu;
  - Calcificări ectopice extinse (valvulare, arteriale, ale aortei, scor de calcificare al aortei abdominale lombare peste 5);
  - iPTH < 150 pg/mL (sub 2 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) la două determinări consecutive;
  - Calcifilaxie.

2. Criterii de excludere

- Hipofosfatemie - sub 2,5 mg/dL (0,81 mmol/L);
- Semne de supraîncărcare cu fier (feritina serică > 800 ng/mL).

III. TRATAMENT

Doza de iniţiere:

1500 mg fier zilnic, divizat în trei prize: 500 mg fier (1 comprimat masticabil) de 3 ori pe zi, în timpul meselor.

Mod de administrare:

Pe cale orală, în timpul meselor, cu doza zilnică împărţită între mesele zilei, adaptat conţinutului în fosfaţi al alimentelor de la masa respectivă.

Comprimatele de oxihidroxid sucroferic trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu trebuie înghiţite întregi.

Medicamentele cunoscute a interacţiona cu fierul sau complexul oxihidroxid-sucroferic (alendronat, doxiciclină, levotiroxină) trebuie administrate la un interval mai mare de o oră faţă de priza de oxihidroxid sucroferic.

Perioada de administrare:

Nelimitată.

Tratamentul va fi oprit dacă apar reacţii adverse, hipofosfatemie persistent sub 2,5 mg/dL chiar după scăderea dozei sau supraîncărcare cu fier (feritină serică persistent peste 800 ng/mL), dar poate fi reluat ulterior, dacă pacientul întruneşte din nou criteriile de includere..

Ajustarea dozei:

Este recomandată după 2 - 4 săptămâni de tratament, în funcţie de fosfatemie:

- ≥ 5,6 mg/dL (> 1,8 mmol/L) - doza zilnică va fi crescută cu 500 mg fier (1cp);
- între 3,5 - 5,5 mg/dL (1,13 - 1,78 mmol/L) - va fi menţinută aceeaşi doză;
- <3,5 mg/dL (<1,13 mmol/L) - doza zilnică va fi scăzută cu 500 mg fier (1cp).

Tratamentul va fi monitorizat în continuare prin determinarea lunară a fosfatemiei, iar doza va fi crescută sau scăzută cu câte 500 mg fier (1 cp) astfel încât fosfatul seric să fie menţinut în limitele intervalului de referinţă al laboratorului.

Nu va fi depăşită doza maxim admisă de 3000 mg fier (6cp)/zi.

IV. CONTRAINDICAŢII

- Hemocromatoză şi orice situaţie de supraîncărcare cu fier (feritină serică peste 800 ng/mL);
- Alergie la fier sau excipienţi (sucroză, amidon, stearat de magneziu, aromă de fructe de pădure, neohesperidină dihidrocalcon, dioxid de siliciu coloidal);
- Anomalii ereditare asociate cu intoleranţa la fructoză, malabsorbţia glucozei-galactozei sau deficienţa de sucrază-izomaltoză.

V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

Un comprimat de oxihidroxid sucroferic conţine 700mg amidon (din cartofi şi porumb) ceea ce este echivalent cu circa 1,4g carbohidraţi. Pacienţii cu diabet zaharat trebuie să ţină cont de acest aport de zaharuri.

Administrarea oxihidroxid sucroferic trebuie considerată cu prudenţă, după analiza atentă a raportului risc/beneficiu, la bolnavi cu antecedente recente de peritonită şi intervenţii chirurgicale în sfera digestivă (în ultimele 3 luni), tulburări gastrice şi hepatice importante, la femei gravide şi în perioada de alăptare deoarece aceste categorii nu au fost incluse în studiile clinice.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TRATAMENTULUI

Anamneza şi examenul clinic al bolnavului, la fiecare şedinţă de hemodializă, trebuie să urmărească eventuala apariţie a tulburărilor gastro-intestinale şi a altor reacţii adverse.

Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral şi osos la bolnavii dializaţi în tratament cu oxihidroxid sucroferic este indicată cu următoarea frecvenţă:

- fosfatemia la 2 săptămâni, la atingerea obiectivului terapeutic (fosfat seric între 3,5 - 5,5 mg/dL) şi, apoi, lunar;
- calcemia (calciu seric total şi ionizat), lunar;
- parathormonul seric intact trebuie, semestrial (în absenţa tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D, când poate fi necesară creşterea frecvenţei la 3 - 4 luni);
- fosfataza alcalină totală, la 6 - 12 luni, mai frecvent dacă există hiperparatiroidism.

Recoltarea probelor de sânge pentru aceste determinări trebuie efectuată pe nemâncate, înaintea începerii şedinţei de hemodializă din mijlocul săptămânii.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va fi continuat pe termen nedefinit. Întreruperea tratamentului este recomandată dacă apare intoleranţă ca urmare a reacţiilor adverse sau dacă este depăşit obiectivul terapeutic (se instalează hipofosfatemie).

Principalele reacţii adverse raportate în timpul tratamentului cu oxihidroxid sucroferic sunt:

- tulburările gastro-intestinale:
  - frecvente: diaree, modificarea culorii scaunului, greaţă, vărsături, constipaţie, dureri abdominale, flatulenţă, dispepsie;
  - mai puţin frecvente: gastrită, disfagie, boală de reflux gastro-esofagian, distensie abdominală;
- decolorarea danturii şi a limbii;
- prurit, erupţii cutanate;
- cefalee, fatigabilitate, dispnee.

Administrarea de oxihidroxid sucroferic trebuie întreruptă dacă fosfatemia scade persistent sub 2,5 mg/dL (< 0,81 mmol/L), la două determinări la interval de o lună, chiar după scăderea dozei conform recomandărilor de ajustare.

VIII. PRESCRIPTORI

Prescrierea şi monitorizarea tratamentului cu oxihidroxid sucroferic va fi efectuată de medicii în specialitatea Nefrologie. Prescrierea va fi realizată în circuit închis, prin centrele de dializă, ca parte a tratamentului tulburărilor metabolismului mineral şi osos asociate BCR.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 364 cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită de anomalii ale structurii sau funcţiei rinichiului care au o durată mai mare de 3 luni şi influenţează starea de sănătate.

Boala cronică de rinichi are o prevalenţă mare la nivel global, inclusiv în România, estimată la peste

10% în populaţia generală şi este asociată cu creşterea riscului renal (iniţierea tratamentului substitutiv renal) şi de mortalitate cardio-vasculară şi generală. De aceea, este o problemă de sănătate publică. Principalele cauze ale BCR sunt diabetul zaharat şi bolile vasculare ale rinichiului (hipertensiunea arterială).

Boala cronică de rinichi are o evoluţie caracterizată de creşterea stadială a riscului renal şi cardiovascular.

*Gradul de risc este definit în funcţie de nivelul albuminuriei (evaluată prin raportul albumină/creatinină în urină (RACu), al ratei de filtrare glomerulară (RFGe) şi este influenţat în principal de cauza BCR. Evoluţia gradului de risc poate fi ameliorată prin diagnosticul precoce şi tratamentul cauzei, respectiv prin monitorizarea şi controlul presiunii arteriale, al albuminuriei şi al reducerii ratei de filtrare glomerulară (**Figura 1**).*

				Categorii albuminurie (mg/g creatinină)		
				A1	**A2**	**A3**
				Normal sau uşor crescut	Moderat crescută	Sever crescută
				<30	30 - 300	>300
Categorii eRFG (mL/min)	**G1**	Normal sau înalt	≥90	12	12	6
	G2	Puţin scăzut	60 - 89	12	12	6
	G3a	Puţin - moderat scăzut	45 - 59	12	6	4
	G3b	Moderat - sever	30 - 44	6	4	4
	G4	Sever scăzut	15 - 29	4	4	<3
	G5	Decompensare renală	<15	<3	<3	<3
Risc mic		G1 A1, G2 A1				
Risc moderat		G1 A2, G2 A2, G3a A1				
Risc mare		G1 A3, G2 A3, G3a A2, G3b A1				
Risc foarte mare		G3a A3, G3b A2, G3b-A3, G4 A1-A3, G5 A1-A3				

**) Persoanele din categoriile G1 A1 şi G2 A1 şi factori de risc pentru BCR au risc mic de BCR, dar nu au BCR, dacă nu au indicatori ai unei afecţiuni a rinichiului: dezechilibre electrolitice sau acido-bazice sugestive pentru disfuncţii tubulare (de exemplu, acidoză tubulară renală), anomalii morfologice renale (de exemplu, polichistoză renală, leziuni constatate la biopsia renal) sau transplant renal*

Figura 1. Categoriile de risc în Boala cronică de rinichi (KDIGO 2012)[1]

Scopul tratamentului în Boala cronică de rinichi este reducerea simultan a riscului renal şi cardiovascular, prin scăderea a declinului RFGe - cât mai aproape de 0.8 - 1 ml/min/1.7[3] m^2/an, a RACu - cât mai aproape de 300 mg/g - şi controlul presiunii arteriale (cât mai aproape de 120/80 mmHg). Până în anul 2015, inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (iSRAA) - în baza studiilor RENAAL, IDNT şi REIN - erau tratamentul standard pentru pacienţii diabetici sau nu, cu Boală cronică de rinichi şi proteinurie.

Introducerea inhibitorilor co-transportorului sodiu-glucoză tipul 2 (SGLT2) în tratamentul BCR a reprezentat adevărat progres, deoarece a permis reducerea simultană a riscului renal şi cardiovascular, semnificativ mai mult decât iSRAA. În acest sens, studiul DAPA-CKD ("The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality în Patients with CKD") a evaluat eficienţa dapagliflozinum comparativ cu placebo în asociere cu doze maxim tolerate de iSRAA la pacienţi cu RFGe între 25 şi 75 ml/min/1.73 m^2 şi RACu ≥ 200 mg/g şi ≤ 500 mg/g). Au fost înrolat 4304 pacienţi (67.5% cu diabet zaharat de tipul 2) şi a fost oprit prematur, după o perioadă medie urmărire de 2.4 ani, datorită eficienţei semnificative mai bune a dapagliflozinum. Evenimentul primar compus (reducere susţinută a RFGe ≥ 50%, iniţierea tratamentului substitutiv renal, deces de cauză renală sau cardio-vasculară) a fost înregistrat la 9.2% în grupul de tratament cu dapagliflozinum comparativ cu 14.5%, în grupul placebo (scăderea riscului cu 39%; HR, 0.61; 95%CI 0.51 la - 0.72). În plus, dapagliflozinum a redus RACu cu aproximativ 30% şi a ameliorat declinul anual al RFGe la -1.67 ± 0.11 comparativ cu -3.59 ± 0.11 ml/min/1.73 m^2 pe an).

O analiză a datelor "Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial" a evaluat efectul dapagliflozinum comparativ cu placebo asupra apariţiei şi progresiei BCR la pacienţi cu DZ (N= 17160, 1265 cu RFGe <60 ml/min per 1.73 m^2) şi afecţiuni cardio-vasculare constituite sau cu multipli factori de risc, utilizând parametrul pre-specificat secundar renal compus de evaluare: o scădere susţinută de cel puţin 40% a RFGe la mai puţin de 60 ml/min per 1.73 m^2, iniţierea tratamentului substitutiv renal (dializă timp de cel puţin 90 de zile sau transplant) sau deces de cauză renală. Riscul de a atinge parametrul renal compus a fost cu 47% mai mic [HR 0.53 (0.43 - 0.66); p< 0.0001], iar riscul de iniţiere a tratamentului substitutiv renal şi de deces de cauză renală a fost mai mic cu 49% [HR 0.41 (95% CI 0.20 - 0•82); p=0.012]. Important, efectul favorabil asupra rinichiului al dapagliflozinum nu a depins de nivelul RACu sau de al eRFG la includerea în studiu, nici de prezenţa afecţiunilor cardio-vasculare constituite. Aceste rezultate susţin efectul dapagliflozinum de a preveni instalarea BCR la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, justificând prescrierea, indiferent de nivelul albuminuriei.

I. Indicaţia terapeutică

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boală cronică de rinichi

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Dapagliflozinum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanţi ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată) şi care prezintă:

- RFGe între 25 şi 75 ml/min/1.73m^2 şi un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).

Pacienţii cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care prezintă contraindicaţii sau intoleranţă la inhibitori ai SRAA, dar care prezintă:

- RFGe între 25 şi 75 ml/min/1.73m^2 şi un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).

2. Criterii de excludere

- Vârsta sub 18 ani;
- Diabet zaharat tip I sau cu risc mare de ceto-acidoză euglicemică;
- RFGe < 25 ml/minut la momentul iniţierii tratamentului;
- Sarcină şi alăptare;
- Infecţii active ale tractului urinar;
- Pacienţi cu boală polichistică hepato-renală autozomal dominantă
- Pacienţi cu transplant renal;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi;
- Afecţiuni ereditare rare: intoleranţa la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

III. Tratament

Doze şi mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi, pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

*Ajustarea dozei poate fi necesară la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. De asemenea, în caz de post prelungit, hipovolemie, intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute, tratamentul trebuie întrerupt temporar (☞ **V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**).*

Contraindicaţii

Dapagliflozinum este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum pacienţilor cu Boală cronică de rinichi şi diabet zaharat de tip 1 (risc de ceto-acidoză euglicemică).

- Utilizarea dapagliflozinum în tratamentul Bolii cronice de rinichi nu necesită ajustarea dozei în funcţie de RFGe.

- Tratamentul cu dapagliflozinum poate fi iniţiat la pacienţii cu RFGe ≥25 ml/min/1,73 m^2. Din cauza experienţei clinice limitate, nu se recomandă iniţierea tratamentului la pacienţii cu RFGe <25 ml/min/1,73 m^2. Însă, tratamentul cu dapagliflozinum nu trebuie întrerupt daca RFGe scade sub 25 ml/min/1.73 m^2 şi poate fi continuat până la momentul iniţierii unei terapii de substituţie a funcţiei renale (dializă sau transplant renal).

- Insuficienţă hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- La vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.

- Dapagliflozinum se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de ceto-acidoză euglicemică. Ceto-acidoza euglicemică este produsă de deficitul de hidraţi de carbon care induce scăderea insulinei şi creşterea glucagonului circulant, rezultând lipoliză, creşterea acizilor graşi liberi în plasmă şi, consecutiv, a corpilor cetonici. Deoarece riscul de ceto-acidoză euglicemică creşte în caz de post prelungit, afecţiuni medicale acute, intervenţii chirurgicale majore, pacienţii vor fi instructaţi ca în aceste situaţii să întrerupă temporar tratamentul şi să consulte medicul. Dacă există suspiciune de ceto-acidoză euglicemică diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum se întrerupe imediat.

- Dapagliflozinum creşte natriureza şi eliminarea de apă pe cale urinară. De aceea, se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu Boală cronică de rinichi şi risc de depleţie volemică şi/sau hipotensiune arterială. În cazul unor situaţii care pot duce la depleţie volemică - afecţiuni acute febrile, diaree, vărsături, intervenţii chirurgicale majore, pregătire pentru investigaţii endoscopice sau imagistice - pacienţii vor fi instructaţi să consulte medicul. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea presiunii arteriale inclusiv în ortostatism, teste de laborator, inclusiv hematocrit şi electroliţi serici) şi întreruperea temporară a administrării. Din acelaşi motive, asocierea diureticelor sau modificarea dozelor de diuretice impune precauţii.

- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea dapagliflozinum şi se va institui tratamentul specific.

- Dacă pacientul dezvoltă infecţii ale tractului urinar (cistite acute, prostatite acute, pielonefrite acute etc.), se recomandă oprirea temporară a Dapagliflozinum până la rezolvarea episodului acut. Oportunitatea şi momentul reluării tratamentului cu Dapagliflozinum sunt decizii care aparţin medicului specialist nefrolog, în fiecare caz în parte, în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii.

Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranţei şi eficacităţii terapeutice

Monitorizarea siguranţei şi eficienţei tratamentului se realizează în fiecare caz, în funcţie de parametri clinici şi de laborator.

Evaluare	***Obiective, criterii şi mijloace***	***Periodicitate, recomandări***
Siguranţă	*Date demografice*	*Iniţial*
	Examen clinic complet: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică. Dacă apare hipotensiune arterială (TA sistolică <100 mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum, până la identificarea şi remedierea cauzei. Pacienţii vor fi instructaţi să consulte de urgenţă medicul: - În situaţii cu risc de Injurie acută a rinichiului (hipovolemie/hipotensiune) sau de ceto-acidoză euglicemică (hipoglicemie): boli acute febrile, vărsături şi diaree, intervenţii chirurgicale, pregătire pentru explorări imagistice sau endoscopice digestive; - Când apar simptome sugestive pentru infecţii urinare; - Când apar durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău (suspiciune de gangrenă Fournier); - Când apar semne nespecifice sugestive pentru cetoacidoză euglicemică: greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzaţie de sete intensă, dificultate în respiraţie, confuzie, stare neobişnuită de oboseală sau somnolenţă. Pacienţii care prezintă aceste simptome trebuie evaluaţi imediat pentru ceto-acidoză euglicemică, indiferent de glicemie.	*Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**)*
	Funcţie renală (uree, creatinină şi acid uric în ser, rata filtrării glomerulare)	*• La iniţierea tratamentului şi la 2 - 4 săptămâni, în funcţie de categoria de risc a BCR, pentru evalua amplitudinea scăderii iniţiale a RFGe. • Înainte şi după un eveniment intercurent acut • La începerea unui tratament care poate avea un impact negativ asupra volemiei sau funcţiei renale (de exemplu, tratament diuretic).*
		*• Monitorizarea ulterioară este stabilită în funcţie de gradul de risc al BCR (**Figura 1**)*
	Electroliţi serici (Na+, K+) şi echilibru acido-bazic (bicarbonat seric)	*Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**)*
	Metabolism glucidic, la pacienţii cu diabet zaharat (glicemie bazală şi postprandială, hemoglobină glicozilată)	*Iniţial şi ulterior periodic, în funcţie de pacient*
	Hemoglobină, hematocrit	*• Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**) • După un eveniment intercurent acut care poate reduce volemia (inclusiv introducerea sau modificarea dozelor de diuretic)*
Eficacitate	*Funcţie renală (uree, creatinină şi acid uric în ser, rata filtrării glomerulare)*	*Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**)*
	RACu sau proteinurie/24 ore	
	Tensiune arterială (inclusiv în ortostatism)	
	Diureza	

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii, de

*către medicul specialist nefrolog (**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare şi VI. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranţei şi eficacităţii terapeutice**).*

IV. Prescriptori

Iniţierea prescrierii de Dapagliflozinum pentru tratamentul Bolii cronice de rinichi se va face de medii specialişti în nefrologie, conform protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare.

Continuarea tratamentului poate fi efectuată şi de către medicii specialişti în medicină internă şi medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală. Însă, dacă apar evenimente intercurente acute sau care impun precauţii în administrare, este necesară reevaluarea de către medicul specialist în nefrologie pentru stabilirea indicaţiei de continuare, respectiv de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozinum.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 365 cod (A16AB25): DCI OLIPUDASE ALFA*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere

Boala Niemann-Pick este o boala genetica de metabolism în care deficitul unei enzime lizozomale-sfingomielinaza acida - determină acumularea patologică a lipidelor (în principal a sfingomielinei) la nivelul tuturor celulelor corpului dar preponderent la nivelul splinei, ficatului, plămânilor, măduvei osoase şi creierului.

Boala Niemann-Pick are 4 forme:

1. Tip A; debutul este la vârsta de sugar (aprox. în jurul vârstei de 6 luni).

Pacienţii prezintă: neurodegenerescenţă severă, hepatosplenomegalie şi infecţii respiratorii.

2. Tip A/B; debutul este în copilărie (in jurul vârstei de 5 - 7 ani).

Pacienţii prezintă: afectare neurologică (neuropatie periferică, semne extrapiramidale, ataxie şi deficienţe în procesul de învăţare), pneumopatie interstiţială decelabilă prin investigaţii imagistice (RX, RMN sau CT), probele funcţionale respiratorii pun în evidenţă o disfuncţie de tip restrictiv, hepatosplenomegalie, trombocitopenie, dislipidemia (valori scăzute ale HDLColesterolului), valori crescute ale transaminazelor (ASAT/TGO, ALAT/TGP).

3. Tip B; debutul poate fi atât în copilărie, cât şi la vârsta adultă.

Pacienţii prezintă aceleaşi semne şi simptome ca şi în cazul formei A/B, mai puţin afectarea de tip neurologic.

4. Tip C; debutul poate fi în copilărie sau adolescenţă.

Pacienţii prezintă o deteriorare psihică şi cognitivă progresivă pe parcursul a câţiva ani, similară din punct de vedere clinic procesului de degradare din boala Alzheimer. Mutaţiile în acest caz sunt localizate la nivelul genelor NPC1 sau NPC2. Mutaţiile acestor gene duc la o lipsă de proteine funcţionale, care conduce la acumularea colesterolului şi a altor lipide în celule.

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a sfingomielinazei acide < 15 - 20% din valoarea prag (diagnostic enzimatic)

- prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot la nivelul genei care codifică sinteza sfingomielinazei situată la nivelul cromozomului 11p.15.1 - 15.4. (diagnostic molecular/genetic).

Tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip A/B şi B este tratamentul de substituţie enzimatică (TSE), iar tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip C este tratamentul de reducere a substratului (TRS).

Olipudază alfa este tratamentul specific de substituţie enzimatică (TSE) indicat în boala Niemann-Pick, formele A/B şi B.

I. Indicaţia terapeutică

Olipudaza alfa este indicată ca terapie de substituţie enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sfingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienţii copii, adolescenţi şi adulţi cu tip A/B sau tip B.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

• pacienţii sub 18 ani:

- Pacienţi cu vârsta ≥1 an şi <18 ani care au diagnostic cert molecular/genetic de boala Niemann-Pick tip A/B şi B

• adulţi:

- Pacienţi cu vârsta ≥18 ani

- Diagnostic cert molecular/genetic de boală Niemann-Pick tip B

- Pacientul trebuie să îndeplinească unul sau mai multe dintre următoarele criterii:

a. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon DLCo ≤40% din valoarea estimată

b. Volumul splinei ≥15 MN (multiplu de normal) determinat de standardul local (de preferinţă utilizându-se RMN)

c. Trombocite ≥30 şi <65 × 10^3/μL

2. Criterii de excludere din tratament

_ Prezenţa Hepatitei B sau C

- Orice tip de malignitate cu pronostic rezervat

- Pacientă însărcinată

- Pacientă care alăptează

- Pacienţi pediatrici boală Niemann-Pick tip A

III. Tratament

Stabilirea schemei terapeutice cu Olipudază alfa a pacienţilor c u boală Niemann-Pick tip A/B şi tip B:

Tratamentul cu Olipudază alfa trebuie iniţiat şi monitorizat de un profesionist din domeniul sănătăţii cu experienţă în gestionarea DSMA sau a altor tulburări metabolice ereditare. Perfuzia cu Olipudază alfa trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătăţii cu acces la asistenţă medicală adecvată pentru gestionarea potenţialelor reacţii adverse severe, cum sunt reacţiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Metabolizarea rapidă de către alfa olipudază a sfingomielinei (SM) acumulate generează produşi de descompunere cu efect pro-inflamator, care pot induce reacţii asociate perfuziei şi/sau creşteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. O schemă de creştere a dozei poate minimiza majoritatea acestor reacţii adverse.

Doza de Olipudază alfa se bazează pe greutatea corporală reală pentru pacientul cu un indice de masa corporală (IMC) ≤ 30 sau o greutate corporală optimă pentru pacientul cu un IMC > 30.

Adulţi

Faza de creştere a dozei

Doza iniţială recomandată este de 0,1 mg/kg (vezi şi pct. "Doze omise" pentru îndrumări suplimentare) şi ulterior doza trebuie crescută conform schemei de creştere a dozei prezentate în*

Tabelul 1:

Tabelul 1: Schema de creştere a dozei la adulţi

Pacienţi adulţi (≥ 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	*0,1 mg/kg*)*
A doua doză (Săptămâna 2)	*0,3 mg/kg*)*
A treia doză (Săptămâna 4)	*0,3 mg/kg*)*
A patra doză (Săptămâna 6)	*0,6 mg/kg*)*
A cincea doză (Săptămâna 8)	*0,6 mg/kg*)*
A şasea doză (Săptămâna 10)	*1 mg/kg*)*
A şaptea doză (Săptămâna 12)	*2 mg/kg*)*
A opta doză (Săptămâna 14)	*3 mg/kg*) (doza de întreţinere recomandată)*

**) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienţii cu IMC ≤ 30. Pentru pacienţii cu IMC > 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

Faza de întreţinere

Doza de întreţinere recomandată este de 3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.*

_____

**) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienţii cu IMC ≤30. Pentru pacienţii cu IMC>30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

Copii şi adolescenţi

Faza de creştere a dozei

Doza iniţială recomandată este de 0,03 mg/kg), iar doza trebuie crescută ulterior conform schemei de creştere a dozei prezentate în Tabelul 2:*

Tabelul 2: Schema de creştere a dozei la pacienţii copii şi adolescenţi

Pacienţi copii şi adolescenţi (0 până la 18 ani)	
Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)	*0,03 mg/kg**
A doua doză (Săptămâna 2)	*0,1 mg/kg**
A treia doză (Săptămâna 4)	*0,3 mg/kg**
A patra doză (Săptămâna 6)	*0,3 mg/kg**
A cincea doză (Săptămâna 8)	*0,6 mg/kg**
A şasea doză (Săptămâna 10)	*0,6 mg/kg**
A şaptea doză (Săptămâna 12)	*1 mg/kg**
A opta doză (Săptămâna 14)	*2 mg/kg**
A noua doză (Săptămâna 16)	*3 mg/kg* (doza de întreţinere recomandată)*

**) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienţii cu IMC ≤ 30. Pentru pacienţii cu IMC> 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

Faza de întreţinere

Doza de întreţinere recomandată este de 3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.*

_____

**) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienţii cu IMC ≤ 30. Pentru pacienţii cu IMC> 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

Pacienţi cu IMC> 30

La pacienţii adulţi, copii şi adolescenţi cu un indice de masă corporală (IMC) > 30, greutatea corporală utilizată pentru calcularea dozei de Olipudază alfa este estimată prin următoarea metodă (pentru fazele de creştere şi întreţinere a dozei).

Greutatea corporală (kg) care va fi utilizată pentru calcularea dozei = 30 × (înălţimea reală în m)

Exemplu:

Pentru un pacient cu: IMC de 38, greutate corporală de 110 kg, cu o înălţime de 1,7 m.

Doza care va fi administrată va fi calculată utilizând o greutate corporală de 30 × 1,72 = 86,7 kg.

Doze omise

O doză este considerată omisă atunci când nu este administrată în decurs de 3 zile de la data programată. Atunci când o doză este omisă, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, administrările trebuie programate o dată la 2 săptămâni de la data ultimei administrări.

În timpul fazei de creştere a dozei

Dacă se omite 1 perfuzie trebuie administrată ultima doză tolerată, înainte de reluare creşterii dozei conform schemei utilizate la adulţi (Tabelul 1) sau la copii şi adolescenţi (Tabelul 2).

Dacă sunt omise 2 perfuzii consecutive: trebuie administrată 1 doză cu un nivel mai mic decât ultima doză tolerată (utilizând o doză minimă de 0,3 mg/kg), înainte de a relua creşterea dozei, conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii consecutive: creşterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

La următoarea perfuzie programată după o doză omisă, dacă doza administrată este de 0,3 sau 0,6 mg/kg, doza respectivă trebuie administrată de două ori conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

În timpul fazei de întreţinere

Dacă se omite 1 perfuzie de întreţinere: trebuie administrată doza de întreţinere şi schema de tratament ajustată în consecinţă.

Dacă sunt omise 2 perfuzii de întreţinere consecutive: trebuie administrată 1 doză sub doza de întreţinere (adică 2 mg/kg). Apoi, pentru perfuziile ulterioare trebuie administrată doza de întreţinere (3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii de întreţinere consecutive: creşterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Monitorizarea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor

Nivelurile transaminazelor (alanin aminotransferază [ALT] şi aspartat aminotransferază [AST]) trebuie măsurate înainte de iniţierea tratamentului şi trebuie monitorizate în timpul oricăror faze de creştere a dozei. Dacă concentraţiile plasmatice ale transaminazelor pre-perfuzie sunt crescute peste valoarea iniţială şi > de 2 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN), doza de Olipudază alfa poate fi ajustată (doza anterioară poate fi repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi oprit temporar în conformitate cu gradul de creştere a transaminazelor. Dacă un pacient necesită o ajustare a dozei sau o întrerupere a tratamentului, reiniţierea tratamentului trebuie să urmeze schema de creştere a dozei descrisă în Tabelul 1 şi Tabelul 2 pentru pacienţii adulţi şi respectiv copii şi adolescenţi şi recomandările în cazul dozelor omise (vezi pct. privind dozele omise).

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficienţă hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Insuficienţă renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Mod de administrare

Olipudaza alfa este doar pentru administrare intravenoasă. Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferinţă utilizând o pompă de perfuzie.

După reconstituire şi diluare, soluţia se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare trebuie crescută treptat în timpul perfuziei numai în absenţa reacţiilor asociate perfuziei (în cazul reacţiilor asociate perfuziei). Viteza de perfuzare şi durata perfuziei (+/- 5 minute) pentru fiecare etapă a perfuziei sunt detaliate în Tabelul 3 şi Tabelul 4:

Tabelul 3: Viteza de perfuzare şi durata perfuziei la pacienţii adulţi

Doză mg/kg	*Viteza de perfuzare Durata perfuziei*				*Durata aproximativă a perfuziei*
	Treapta 1	*Treapta 2*	*Treapta 3*	*Treapta 4*	
0,1	*20 ml/h pentru 20 min.*	*60 ml/h pentru 15 min.*	*Nu se aplică*	*Nu se aplică*	
0,3 până la 3	*3,33 ml/h pentru 20 min.*	*10 ml/h pentru 20 min.*	*20 ml/h pentru 20 min.*	*33,33 ml/h pentru 160 min.*	*220 min.*

Tabelul 4: Viteza de perfuzare şi durata perfuziei la copii şi adolescenţi

Doză mg/kg	*Viteza de perfuzare Durata perfuziei*				*Durata aproximativă a perfuziei*
	Treapta 1	*Treapta 2*	*Treapta 3*	*Treapta 4*	
0,03	*0,1 mg/kg/h pentru*	*Nu se aplică*	*Nu se aplică*	*Nu se aplică*	*18 min.*

	durata perfuziei				
0,1	0,1 mg/kg/h pentru 20 min.	0,3 mg/kg/h în continuare	Nu se aplică	Nu se aplică	35 min.
0,3	0,1 mg/kg/h pentru 20 min.	0,3 mg/kg/h pentru 20 min.	0,6 mg/kg/h în continuare	Nu se aplică	60 min.
0,6	0,1 mg/kg/h pentru 20 min.	0,3 mg/kg/h pentru 20 min.	0,6 mg/kg/h pentru 20 min.	1 mg/kg/h în continuare	80 min.
1					100 min.
2					160 min.
3					220 min.

În timpul perfuziei trebuie monitorizate semnele şi simptomele reacţiilor asociate perfuziei (RAP), cum sunt cefalee, urticarie, pirexie, greaţă şi vărsături, şi alte semne sau simptome de hipersensibilitate. În funcţie de severitatea simptomelor, perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită şi se iniţiază tratament medical adecvat, după cum este necesar.

În caz de reacţii severe de hipersensibilitate şi/sau anafilactice, tratamentul cu Olipudaza alfa trebuie întrerupt imediat.

La finalul perfuziei (odată ce seringa sau punga de perfuzie este goală), linia de perfuzie trebuie spălată cu soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) utilizând aceeaşi viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a perfuziei.

Administrarea perfuziei la domiciliu în timpul fazei de întreţinere

Administrarea perfuziei la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătăţii, poate fi luată în considerare pentru pacienţii cărora li se administrează doza de întreţinere şi care tolerează bine perfuziile. Decizia de a permite pacienţilor să treacă la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluarea şi recomandarea medicului care prescrie medicamentul.

Atunci când se administrează Olipudaza alfa, trebuie să fie disponibilă asistenţă medicală adecvată, inclusiv personal instruit cu privire la măsurile de urgenţă. Dacă apar reacţii anafilactice sau alte reacţii acute, se va întrerupe imediat perfuzia, se va iniţia un tratament medical adecvat şi se va solicita consultul unui medic. Dacă apar reacţii severe de hipersensibilitate, perfuziile ulterioare trebuie administrate numai într-o locaţie în care sunt disponibile măsuri de resuscitare. Dozele şi vitezele de perfuzare trebuie să rămână constante pe durata administrării la domiciliu şi nu trebuie modificate fără supravegherea medicului care a prescris medicamentul. În cazul în care au fost omise doze sau au fost amânate perfuziile, trebuie contactat medicul care a prescris tratamentul.

IV. Evaluări necesare pentru toţi pacienţii

În timpul creşterii dozei, ALAT şi ASAT trebuie determinate la aproximativ 24 până la 48 ore după fiecare perfuzie. Dacă o valoare este > 2 ori peste valoarea iniţială şi este mai mare comparativ cu intervalul normal, testul trebuie repetat înainte de următoarea perfuzie programată. În funcţie de rezultatele testelor, doza poate fi ajustată (repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi întrerupt pentru a permite monitorizarea transaminazelor, pe baza judecăţii clinice a medicului.

După ce un pacient este înrolat în program, următoarele evaluări sunt recomandate, dar nu sunt neapărat necesare. Toate evaluările sunt recomandate la momentul iniţierii tratamentului.

Testarea funcţiei pulmonare şi imagistică sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an şi apoi la fiecare 6 luni în anii următori.

Alte evaluări sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an şi apoi la fiecare 6 luni în anii următori

- *Dimensiunea splinei în funcţie de SOC local (RMN este preferat).*
- *Dimensiunea ficatului în funcţie de SOC local (RMN este preferat).*
- *Imagistica pulmonară conform SOC local (tomografia computerizată de înaltă rezoluţie este preferat).*
- *Funcţia pulmonară (pacienţi cu vârsta >5 ani):*
  - *Capacitatea de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon (DLCo),*
  - *capacitatea vitală forţată (CVF),*
  - *Volumul expirator forţat în prima pe secundă (VEF),*
  - *Capacitatea pulmonară totală (CPT).*
- *Ecocardiografie doppler.*
- *Hematologie:*
  - *Hematocrit,*
  - *Hemoglobină,*
  - *Leucocite*
  - *Trombocite*
- *Biochimie:*
  - *Sodiu,*
  - *Potasiu,*
  - *Calcium,*
  - *Magneziu,*
  - *Proteine totale,*
  - *Albumine,*
  - *Glicemie,*
  - *Creatinină*
  - *Urea,*
  - *Lactat dehidrogenaza,*
  - *Creatinin fosfokinaza.*
- *Probe hepatice:*
  - *ALAT,*
  - *ASAT,*
  - *Gamma-GT,*
  - *Bilirubină totală şi directă.*
- *Profil lipidic:*
  - *Colesterol total,*
  - *HDL Colesterol,*
  - *LDL Colesterol,*
  - *VLDL Colesterol,*
  - *Trigliceride,*
- *Probe de coagulare:*
  - *Timp de protrombină,*
  - *Timp parţial de trombolastină,*
  - *INR,*
  - *D-dimerii.*
- *Chitotriozidaza*

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Reacţii de hipersensibilitate care pun viaţa în pericol (reacţii anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienţi.

- Lipsa oricărui beneficiu clinic şi/sau paraclinic după minim 1 an de tratament.

VI. Prescriptori

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialităţile: gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică, pediatrie şi genetică umană.

Se recomanda ca iniţierea şi deciziile de întrerupere a tratamentului cu Olipudază alfa să fie luate în cadrul unei comisii multidisciplinare cu competenţe în tratamentul deficienţei de sfingomielinază acidă (ASMD).

NOTĂ: Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Niemann-Pick se face trimestrial/semestrial de către medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Timişoara (Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Louis Ţurcanu") pentru copii şi adulţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere

Bulevirtidum este un lipopeptid mirystoylat alcătuit dintr-un lanţ de 47 de aminoacizi din structura domeniului pre-S1 al AgHBS mare, care se leagă de receptorul celular specific de intrare a VHB în celula hepatică - peptidul co-transportor sodiu-taurocolat (natrium-taurocholate cotransporting polypeptide; NTCP), localizat la nivelul membranei bazolaterale a hepatocitelor - blocând intrarea în celulă a VHB şi VHD. Administrarea continuă a Bulevirtidum reduce progresiv proporţia celulelor hepatice infectate şi diseminarea infecţiei VHD VHB-mediată (nu şi răspândirea infecţiei VHD independentă de VHB/NTCP, prin intermediul diviziunii celulare a hepatocitelor infectate).

I. Indicaţia terapeutică

Tratamentul infecţiei cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienţii adulţi cu boală hepatică compensată care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv

II. Obiectivul terapiei

Obiectivul terapiei cu Bulevirtidum este încetinirea/oprirea progresiei bolii hepatice, prevenirea apariţiei cirozei, decompensării şi complicaţiilor hepatice, inclusiv prevenirea apariţiei hepatocarcinomului. Adiţional, tratamentul cu Bulevirtidum are ca scop reducerea mortalităţii de cauză hepatică, creşterea supravieţuirii şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu co-infecţie VHB-VHD.

III. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

A. Criterii de eligibilitate (includere)

Pacienţii adulţi cu boală hepatică compensată VHB plus VHD (hepatită cronică, indiferent de gradul fibrozei şi ciroză hepatică compensată Child A şi MELD <15 la momentul evaluării şi în antecedente) cu replicare activă VHD (ARN VHD detectabil sau pozitiv) cu/fără replicare VHB sunt candidaţi pentru tratamentul antiviral specific cu Bulevirtidum.

***1. Criterii virusologice**:*

- anticorpi anti-VHD pozitivi de tip IgG sau totali detectaţi prin tehnici validate;

- AgHBs pozitiv, de preferat cu titru

- AgHBe pozitiv/negativ

- ADN-VHB detectabil/nedetectabil

- ARN-VHD pozitiv prin tehnici de tip real time (RT)-PCR standardizate, cu sensibilitate adecvată.

2. Criterii biochimice:

- TGP sau/şi TGO peste valoarea maximă a normalului

B. Evaluare pre-terapeutică

1. Evaluarea infecţiei VHD:

- anticorpi IgG sau totali anti-VHD; ARN VHD;

2. Evaluarea infecţiei VHB:

- AgHBs, AgHBe/anti-HBe, ADN VHB

3. Evaluarea stadiului afecţiunii hepatice:

- Hemograma completă, biochimie extinsă (care să cuprindă TGP, TGO, fosfataza alcalină, GGT, bilirubina, albumina), coagulograma

_ Markeri tumorali (AFP, CA 19-9).

_ Fibroscan sau FibroActiTest/Fibromax/ELF, Ecografie abdominală, CT/RMN (la nevoie: AFP >100 ng/ml, ficat macronodular, cu noduli >2 cm), Endoscopie digestivă superioară

(>20kPa, trombocite <100.000/mmc)

_ Biopsie hepatică - în situaţia în care poate contribui la stadializare (în special atunci când investigaţiile non-invazive şi examenul clinic nu sunt concluzive) sau poate influenţa managementul pacientului.

4. Evaluarea co-morbidităţilor şi medicaţiei concomitente

- Anti-VHC, anti-HIV, creatinina, Cl creatinină estimat

- În cazul unor comorbidităţi sau/şi tratament cronic pentru afecţiuni extrahepatice se recomandă evaluări specifice afecţiunilor asociate (cardio-vasculară, respiratorie, metabolică, neurologică, psihiatrică etc.), iar în cazuri specifice este necesar avizul medicului specialist care îngrijeşte afecţiunea asociată coinfecţiei VHB-VHD; o atenţie specială în acest sens necesită pacienţii în vârstă de peste 70 de ani.

- Identificarea co-factorilor care pot influenţa negativ evoluţia sub tratament şi consilierea pacienţilor în vederea eliminării/controlului acestora (alcool, tutun, obezitate etc.)

- Explorarea/consilierea în vederea complianţei şi aderenţei la tratament.

C. Criterii de excludere/contraindicaţii

- Pacienţi cu vârsta mai mică de 18 ani, la care siguranţa şi eficacitatea nu au fost stabilite

- Pacienţii cu ciroză decompensată (Child B şi C)

- Pacienţii cu contraindicaţii/alergie/reacţii adverse cunoscute sau dezvoltate după iniţierea tratamentului cu Bulevirtidum.

IV. Tratament

Mod de administrare (posologie)

Doza optimă şi durata terapiei cu Bulevirtidum nu sunt stabilite cu precizie, iar recomandările actuale pot fi revizuite în acord cu rezultatele unor studii aflate încă în derulare.

Bulevirtidum trebuie administrat în doză de 2 mg o dată pe zi (la fiecare 24 ore ± 4 ore) prin injecţie subcutanată, ca monoterapie. În conformitate cu recomandările Ghidului European pentru

Managementul Hepatitei Delta, administrarea concomitentă a unui analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecţiei co-existente cu VHB este indicată pentru toţi pacienţii cu infecţie cronică VHB şi ADN VHB > 2000 UI/L şi pentru pacienţii cu ciroză hepatică şi ADN VHB pozitiv, indiferent de valoarea acestuia, pe perioadă nedeterminată sau la indicaţia medicului curant. Pacienţii în tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici vor continua acest tratament în asociere cu terapia cu Bulevirtidum, pe termen nedefinit.

**) Asocierea BULEVIRTIDUM cu (Peg)interferon este la latitudinea medicului prescriptor, ţinând cont de prezenţa contraindicaţiilor sau intoleranţei la interferon. Terapia combinată cu Bulevirtidum-(Peg) interferon la aceşti pacienţi se administrează pe perioadă determinată (2 ani) cu evaluarea răspunsului terapeutic la 6 luni în cursul terapiei.*

**) Beneficiul clinic se defineşte prin încetinirea progresiei fibrozei (la teste non-invazive - bazate pe elastografie sau biomarkeri), ameliorarea disfuncţiei hepatice (evaluată prin scoruri funcţionale hepatice ca Child-Pugh, MELD) şi prevenirea complicaţiilor cirozei hepatice.*

Durata tratamentului

Nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului cu Bulevirtidum în monoterapie, indiferent de asocierea cu analogii nucleozidici/nucleotidici. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic, biochimic şi virusologic

Tratamentul combinată Bulevirtidum-(Peg)interferon, cu durată limitată, se referă la tratamentul pe o perioadă determinată în care se anticipează obţinerea răspunsului terapeutic (restul situaţiilor de întrerupere a tratamentului, fără obţinerea răspunsului terapeutic, definesc pacientul non-responder).

În monoterapia cu Bulevirtidum, întreruperea tratamentului în acest context poate fi aplicată în 2 situaţii:

- seroconversia susţinută a AgHBs (cu verificarea AgHBs de cel puţin două ori într-un interval de minumum 6 luni)

- pierderea răspunsului virusologic, biochimic sau a beneficiului clinic (apariţia complicaţiilor sau a decompensării) (conform V.2).

V. Monitorizare terapeutică

Pacienţii vor fi incluşi de către medicii prescriptori la începutul terapiei într-o baza de date electronica aparţinând registrului de screening pentru hepatite cronice virale dezvoltat la Institutul Naţional de Sănătate Publica. Monitorizarea terapiei va include şi introducerea parametrilor de monitorizare în acest

registru, precum şi a reacţiilor adverse raportate, managementul acestora, decizia de continuare sau întrerupere a terapiei. De asemenea reacţiile adverse vor trebui raportate prin sistemul naţional de raportare.

1. Monitorizarea în cursul tratamentului

Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică, imagistică

- ARN VHD şi ADN VHB trebuie determinate la fiecare 6 luni sau atunci când situaţia clinică o impune (deteriorare clinică, reactivarea transaminazelor)

- Testele biochimice corelate cu activitatea bolii (transaminazele, GGT), hemograma şi testele care reflectă disfuncţia hepatică (INR, albumina, bilirubina etc.) trebuie repetate la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie, în funcţie de stadiul bolii hepatice

- Determinarea elastografică a fibrozei hepatice este recomandată anual în cursul terapiei de menţinere sau mai frecvent în funcţie de stadiul afecţiunii

- Ecografia abdominală trebuie efectuată sistematic la 6 luni interval, în funcţie de severitatea bolii hepatice, ca instrument de supraveghere pentru apariţia hepatocarcinomului, pentru urmărirea progresiei bolii, fluxului sanguin portal, apariţiei ascitei.

- AgHBs cantitativ, anti-HBs şi ADN VHB trebuie efectuate la fiecare 6 luni în cursul terapiei de menţinere; se vor iniţia analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV.

Se recomandă ca evaluarea cantitativă a ARN-VHD pre terapeutic şi în cursul monitorizărilor să fie efectuată la acelaşi laborator, pentru a minimaliza variabilitatea datorită tehnicilor diferite.

Nota: Monitorizarea virusologică, biochimică şi imagistică se realizează în centrele care au iniţiat tratamentul; aceleaşi centre vor face şi recomandarea de continuare/oprire a terapiei.

2. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la Bulevirtidum în monoterapie sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecţiei coexistente cu virusul hepatitic B (VHB) se poate evalua prin determinarea valorilor ARN-VHD care trebuie să întrunească următoarele criterii pentru a defini un răspuns terapeutic: ARN VHD nedetectabil sau reducerea cu $2log_{10}$ şi (preferabil) aminotransferaze normale la 1 an de tratament.

3. Monitorizarea şi tratamentul reacţiilor adverse

Bulevirtidum este bine tolerat, fără efecte adverse semnificative care să impună oprirea terapiei.

Cele mai frecvente reacţii adverse întâlnite în cursul terapiei sunt:

- Fatigabilitate, greaţă, cefalee, vertij, leuco-trombopenie

- Reacţii adverse la locul injecţiei s.c.

- Creşterea nivelului plasmatic al acizilor biliari fără disfuncţie hepatică sau prurit, reversibilă la întreruperea tratamentului

- Decompensarea hepatică

- Reactivarea transaminazelor

VI. Criterii de oprire a tratamentului

1. Lipsa răspunsului virusologic

2. Decompensarea apărută în cursul terapiei

În terapia cu Bulevertide, pacientul este considerat non-responder atunci când nu obţine răspunsul terapeutic (virusologic). Lipsa răspunsului virusologic estecdefinită prin ARN-VHD peste $2log_{10}$ din valoarea pre-terapeutică, după 1 an de tratament.

În cazul pacientului non-responder (fără răspuns terapeutic) se recomandă întreruperea tratamentului cu Bulevertide.

Nota: Întreruperea tratamentului cu Bulevertide va fi decisă de către medicul curant care a iniţiat tratamentul.

Oprirea tratamentului cu Bulevirtidum poate duce la reactivarea infecţiei cu VHD şi VHB şi la exacerbarea hepatitei. În cazul opririi tratamentului trebuie monitorizată cu atenţie funcţia hepatică, inclusiv nivelurile transaminazelor, precum şi încărcătura virală a ADN VHB şi a ARN VHD.

Se recomandă oprirea tratamentului la valori ale transaminazelor >10 ori valoarea maximă a normalului şi în oricare altă situaţie pe care medicul curant o consideră ameninţătoare de viaţă.

VII. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază de către medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase din unităţile sanitare care au capacitatea tehnică de a efectua toate investigaţiile menţionate în evaluarea pre-terapeutică. Continuarea tratamentului poate fi efectuată, în baza scrisorii medicale, şi de către medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase din ambulatoriu, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.

Tratamentul va fi prescris lunar, pentru o perioada de 30 de zile, o cutie de Bulevertidum asigurând tratamentul pentru 30 de zile.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 367 cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

I. Indicaţia terapeutică

Leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+)

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- Pacienţi adulţi cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) trataţi anterior cu doi sau mai mulţi inhibitori de tirozin kinază.

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. Tratament

Doze

Doza recomandată este de 40 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.

Dacă se omite o doză cu mai puţin de 6 ore, aceasta trebuie administrată şi doza următoare trebuie administrată conform programului.

Dacă o doză este omisă timp de peste 6 ore, aceasta trebuie omisă şi doza următoare trebuie administrată conform programului.

Tratamentul cu asciminib trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până la apariţia unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Modificările dozei din cauza reacţiilor adverse

Doza iniţială este de 40 mg de două ori pe zi, în timp ce doza redusă este de 20 mg de două ori pe zi.

Doza poate fi modificată în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală conform Tabelului 1.

Administrarea Asciminib trebuie întreruptă definitiv la pacienţii care nu pot tolera o doză de 20 mg de două ori pe zi.

Tabelul 1 - Programul de modificare a dozei de asciminib pentru gestionarea reacţiilor adverse

Reacţie adversă	***Modificarea dozei***
Trombocitopenie şi/sau neutropenie	
NAN<1,0 x 10^9/l şi/sau numarul de trombocite <50 x 10^9/l	*Se întrerupe administrarea asciminib până când NAN≥1 x 10^9/l şi/sau numărul de trombocite≥50 x 10^9/l.* *Dacă se rezolvă:* *- În interval de 2 săptămâni: se reia la doza iniţială.* *- După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă.* *Pentru trombocitopenie şi/sau neutropenie severe recurente, se opreşte administrarea asciminib până la NAN ≥ 1 x 10^9/l şi trombocite ≥ 50 x 10^9/l, apoi se reia la doză redusă.*
Creşterea asimptomatică a amilazei şi/sau lipazei	
Creştere >2,0 x LNS	*Se întrerupe administrarea asciminib până când <1,5 x LNS.*

	- Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doza redusă, se întrerupe definitiv. *- Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare pentru a se exclude pancreatita.*
Reacţii adverse de natură non-hematologică	
Reacţii adverse de gradul 3 sau peste[1])	*Se întrerupe administrarea asciminib până se revine la gradul 1 sau sub acest grad.* *- Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă.* *- Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv.*

NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară

[1]) Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru reacţii adverse ale Institutului Naţional pentru Cancer (NCI CTCAE) v 4.03.

Mielosupresie

Trebuie efectuate hemoleucograme complete la intervale de două săptămâni în primele 3 luni de tratament şi apoi lunar sau după cum este clinic indicat. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome ale mielosupresiei.

În funcţie de severitatea trombocitopeniei şi/sau neutropeniei, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv conform Tabelului 1 .

Toxicitate pancreatică

Valorile lipazei şi amilazei serice trebuie evaluate lunar pe durata tratamentului cu asciminib sau după cum este indicat clinic.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne şi simptome ale toxicităţii pancreatice.

Trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă la pacienţii cu pancreatită în antecedente.

Dacă creşterile valorilor lipazei şi amilazei serice sunt însoţite de simptome abdominale, tratamentul trebuie întrerupt temporar şi trebuie avute în vedere teste adecvate de diagnosticare pentru a exclude pancreatita.

În funcţie de severitatea creşterilor valorilor lipazei şi amilazei serice, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv conform Tabelului 1.

Prelungirea intervalului QT

Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme înainte de începerea tratamentului cu asciminib şi monitorizarea în timpul tratamentului după cum este clinic indicat. Trebuie corectate hipokaliemia şi hipomagneziemia înainte de administrarea asciminib şi monitorizate în timpul tratamentului după cum este clinic indicat.

Trebuie procedat cu precauţie la administrarea asciminib concomitent cu medicamente cu risc cunoscut de inducere a torsadei vârfurilor .

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială şi alţi factori de risc cardiovascular trebuie monitorizaţi şi gestionaţi regulat, utilizând terapiile standard în timpul tratamentului cu asciminib.

Reactivarea hepatitei B

Pacienţii trebuie testaţi pentru identificarea infecţiei HBV înainte de începerea tratamentului cu asciminib.

Purtătorii HBV care necesită tratament cu asciminib trebuie atent monitorizaţi pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiei active HBV pe întreaga durată a tratamentului şi timp de câteva luni după terminarea terapiei.

Lactoză

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Monitorizarea răspunsului

- Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se fac conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

V. Criterii de întrerupere

- Intoleranţă la tratament;

- Eşec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz, iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnaţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 368 cod (L01EH03): DCI TUCATINIBUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

I. Indicaţia terapeutică

Cancer mamar HER2 pozitiv

Tucatinibum în asociere cu Trastuzumabum şi Capecitabină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu cancer mamar HER2 pozitiv, în stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora li s-au administrat cel puţin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;

- status de performanţă ECOG 0-2;

- probe biologice care să permită administrarea în condiţii de siguranţă;

- cancer mamar HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare în situ (ISH)], în stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora li s-au administrat cel puţin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- Sarcină/alăptare;

- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;

*- Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic - **la aprecierea medicului curant**).*

III. Tratament

Durata tratamentului: *până la progresia bolii sau la apariţia toxicităţii inacceptabile.*

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Tucatinibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP2C8. Tucatinibul este un inactivator pe bază de metabolizare al CYP3A şi inhibă transportorii renali ai metforminei şi creatininei.

Tucatinibul este un substrat al gp-P.

Inductori ai CYP3A/CYP2C8 - administrarea de tucatinib concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A şi moderat al CYP2C8) a determinat o scădere a concentraţiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inductori puternici ai CYP3A sau moderaţi ai CYP2C8, cum sunt rifampicina, fenitoina, sunătoarea sau carbamazepina, trebuie evitată, întrucât poate duce la diminuarea activităţii tucatinibului.

Inhibitori ai CYP2C8 - administrarea de tucatinib concomitent cu gemfibrozil (un inhibitor puternic al CYP2C8) a determinat o creştere a concentraţiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C8, cum este gemfibrozilul, trebuie evitată, întrucât poate duce la creşterea riscului de toxicitate a tucatinibului. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP2C8 nu poate fi evitată, doza iniţială de tucatinib trebuie redusă la 100 mg, administrată oral de două ori pe zi. După 3 timpi de înjumătăţire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8, trebuie reluată administrarea dozei de tucatinib utilizate anterior

iniţierii inhibitorului. Monitorizarea pentru toxicitate cauzată de Tucatinib trebuie intensificată în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderaţi ai CYP2C8.

Inhibitori ai CYP3A - administrarea tucatinib concomitent cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A) a determinat o creştere a concentraţiilor plasmatice de tucatinib

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥65 ani. Utilizarea tucatinibului nu a fost investigată la pacienţi cu vârsta peste 80 ani.

Insuficienţă renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată. Nu este recomandată administrarea la pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/min.

Insuficienţă hepatică - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză iniţială redusă de 200 mg administrată oral de două ori pe zi.

Existenţa sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Tucatinib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide şi să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului şi până la cel puţin o săptămână după tratament. De asemenea, pacienţilor de sex masculin cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului şi până la cel puţin o săptămână după tratament.

Tucatinib nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să se ţină cont de starea clinică a pacientului atunci când se evaluează capacitatea acestuia de a îndeplini sarcini care impun judecată, abilităţi motorii sau cognitive.

Schema terapeutică:

***Doza recomandată** este de 300 mg tucatinib (două comprimate de 150 mg) administrate de două ori pe zi continuu, în asociere cu trastuzumab şi capecitabină. Pentru informaţii suplimentare, consultaţi*

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab şi capecitabină. Componentele tratamentului pot fi administrate în orice ordine.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze, pacientul trebuie să ia doza următoare la momentul programat în mod obişnuit.

Modificarea dozei

Modificările recomandate ale dozelor de tucatinib la pacienţii cu reacţii adverse sunt prezentate în Tabelul 1. Consultaţi RCP aferente medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab şi capecitabină, pentru modificările dozelor pentru toxicităţile care se suspectează a fi cauzate de aceste tratamente.

Tabelul 1: Recomandări de reducere a dozelor de tucatinib pentru reacţii adverse

Nivelul dozei	***Doza de Tucatinib***
Doza iniţială recomandată	*300 mg de două ori pe zi*
Prima reducere a dozei	*250 mg de două ori pe zi*
A doua reducere a dozei	*200 mg de două ori pe zi*
A treia reducere a dozei	*150 mg de două ori pe zi[1])*

[1]) Administrarea Tucatinib trebuie oprită definitiv la pacienţii care nu pot tolera doza de 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

Pentru recomandări de modificare a dozelor de tucatinib pentru reacţii adverse consultaţi RCP-ul produsului.

IV. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului;

- Pacienţii cu deficienţă completă sau parţială de dihidro-pirimidin-dehidrogenază (DPD) au risc crescut de toxicităţi severe şi fatale în cursul tratamentului cu Capecitabină - toţi pacienţii trebuie să aibă testare DPD;

- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.

V. Întreruperea tratamentului

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;

- sarcina/alăptare;

- reacţii adverse severe;

- decizia medicului oncolog curant;

- decizia/decesul pacientului.

***VI. Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală. Se recomandă ca Tucatinib să fie prescris pentru o perioadă de 21 de zile sau multiplu acesteia (x2 sau x3), având în vedere condiţionarea ambalajului care, atât pentru concentraţia de 150 mg cât şi pentru concentraţia de 50 mg asigură tratamentul pentru 21 de zile.*

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 369 cod (L01FA01): DCI RITUXIMABUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere

***Pemfigusul vulgar** (PV) este o dermatoză buloasă autoimună severă caracterizată clinic prin prezenţa de bule flasce şi eroziuni, localizate la nivelul mucoaselor şi a tegumentului, histologic prin bule intraepidermale suprabazale, iar imunologic prin autoanticorpi orientaţi împotriva desmogleinelor 1 şi 3. Este o afecţiune rară, incidenţa variind între 0,076 şi 1,62/100 000 locuitori/an, în funcţie de populaţia studiată. La majoritatea pacienţilor severitatea leziunilor se corelează cu nivelele de autoanticorpi anti-deemogleine 1 şi 3. Evoluţia pemfigusului vulgar este imprevizibilă, fără tendinţă la vindecarea spontană a leziunilor. Înainte de utilizarea corticosteroizilor pacienţii decedau în 1-3 ani. Odată cu instituirea corticoterapiei şi a imunosupresoarelor, prognosticul s-a îmbunătăţit simţitor, dar pemfigusul rămâne o boală cu mortalitate semnificativă, de aproximativ 10% la pacienţii urmăriţi timp de 10 ani. Riscul de deces la pacienţii cu pemfigus este de 3,3 ori mai mare faţă de populaţia generală. Cauzele majore de deces sunt suprainfecţia leziunilor, tulburările hidroelectrolitice şi imunosupresia indusă de terapie*

I. Indicaţia terapeutică

Tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever

Scoruri de severitate

Scorul PDAI (Pemphigus Disease Area Index - anexa 1) evaluează extinderea şi severitatea leziunilor de la nivelul mucoaselor şi a pielii.

Formele de severitate ale PV în funcţie de PDAI:

- forma uşoară PDAI ≤ 15

- forma moderată PDAI > 15 ≤ 45

- forma severă PDAI > 45

Scorul DLQI (Dermatology Life Quality Index - anexa 2) evaluează impactul bolii asupra calităţii vieţii. Un scor DLQI ≥ 10 indică o afecţiune severă.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru rituximab:

- pacientul suferă de pemfigus vulgar (forma moderat-severă PDAI > 15)

şi

- DLQI ≥ 10

şi

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapia cu rituximab

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

• nu se obţine controlul bolii (nu mai apar leziuni noi, iar cele existente încep să se epitelizeze) după cel puţin 3 săptămâni de la iniţierea tratamentului cu

o corticoterapie sistemică - prednison 1 - 3 mg/kg/zi sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă

o corticoterapie sistemică prednison 1 - 3 mg/kg/zi (sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă) în asociere cu azatioprina 1 - 3 mg/kg/zi, sau ciclofosfamidă 1 - 2 mg/kg/zi sau micofenolat mofetil 2 g/zi

sau

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• sunt cu o boală cu recădere rapidă

2. Criterii de excludere din tratamentul cu rituximab pentru pacienţii cu pemfigus vulgar

- pacienţi cu forme uşoare de boală şi cu răspuns satisfăcător la tratamentul cu alte terapii sistemice

- insuficienţă cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă.

- infecţii severe active

- pacienţi cu status imun afectat sever

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi

III. Diagnosticul pacientului cu pemfigus vulgar

Diagnosticul pacientului cu PV se bazează pe anamneză, examen clinic, examen histologic, imunofluorescenţă directă şi ELISA.

- anamneza şi examenul clinic vor include data debutului bolii, simptome subiective de durere, prurit, disfagie, disurie, afectare genitală, ORL şi oculară. Se vor evalua posibile comorbidităţi cardiovasculare, metabolice, oncologice, infecţioase şi endocrinologice pentru posibili factori de risc ai tratamentului cu corticosteroizi sistemici, medicamente imunosupresoare şi rituximab. Anamneza va decela posibile tratamente cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei, blocanţi ai receptorilor de angiotensină, beta-blocanţi, cefalosporine, fenilbutazonă, piritinol şi tiopronină, implicate în pemfigusul indus de medicamente. Evaluarea severităţii leziunilor se va face prin PDAI, iar impactul asupra calităţii vieţii prin DLQI.

- examen histopatologic din leziunea de pemfigus evidenţiază acantoliza intraepidermică suprabazală.

- imunofluorescenţa directă se realizează din pielea perilezională indică depunerile de IgG şi C3 pe suprafaţa keratinocitelor cu aspectul patognomonic de reţea.

- ELISA pune în evidenţă nivelele de autoanticorpi anti- desmogleină 3 (PV localizat pe mucoase) şi anticorpi anti-desmogleină 3/antidesmogleină 1 (PV cutaneo-mucos). Trusele valabile sunt MBL sau Euroimmun.

- pentru iniţierea şi monitorizarea tratamentului cu rituximab sunt necesare următoarele investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu PV tratat cu rituximab (anexa 3): hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, ionogramă (sodiu, potasiu), ASAT, ALAT, GGT, glicemie, antigen HBs, anticorpi anti-VHC, sumar şi sediment urinar, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La iniţierea terapiei cu rituximab pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toţi pacienţii cu PV în tratament cu rituximab. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

IV. Tratament

Tratamentul pacientului cu PV

Strategia terapeutică la pacienţii cu PV trebuie să obţină controlul bolii, adică să oprească apariţia de leziuni noi şi să conducă la epitelizarea celor existente. Alte obiective importante sunt prevenirea recurenţelor, limitarea efectelor secundare ale tratamentului şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

Tratamentul constă în corticoterapie sistemică singură sau în asociere cu medicamente imunosupresoare. Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbţie.

***Corticoterapia sistemică** reprezintă medicaţia principală în tratamentul PV. Se administrează prednison în doză de 1 - 3 mg/kg/zi. Această doză este menţinută până se obţine controlul bolii apoi prednisonul se scade progresiv cu 5 - 10 mg pe săptămână. Se poate utiliza şi altă medicaţie cortizonică sistemică cu doza în echivalenţă. Schema este orientativă, fiind necesară particularizarea ei în funcţie de severitatea bolii, bolile asociate şi efectele secundare ale tratamentului.*

***Azatioprina** se utilizează în doze de 1 - 3 mg/kg/zi. Se începe cu 50 mg/zi în prima săptămână, iar apoi se creşte la doza indicată. Doza va fi adaptată în funcţie de activitatea tiopurin metiltransferazei.*

***Micofenolat mofetil** se administrează în doză de 2 g/zi divizată în două prize,. Pentru o toleranţă gastrointestinală mai bună se preferă creşterea cu 500 mg pe săptămână până la doza de 2g/zi.*

***Ciclofosfamida** se poate administra în bolus intravenos de 500 mg sau oral 1 - 2 mg/kg/zi. Este considerată cu un potenţial toxic mai mare decât azatioprina şi micofenolat mofetil.*

Medicaţia imunosupresoare se asociază pentru a putea reduce mai rapid corticoterapia sistemică şi evitarea efectelor adverse severe ale acesteia. Înainte de a începe tratamentul cu medicaţie imunosupresoare se va evalua pacientul pentru a evita o reactivare a unei boli infecţioase cronice de tip hepatită virală, tuberculoză sau infecţie cu HIV.

Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbţie.

Tratamentul cu rituximab la pacienţii cu PV moderat-sever

***Rituximab-ul** este un anticorp monoclonal împotriva celulelor B care exprimă antigenul de suprafaţă CD20. Efectele terapeutice constau în depleţia celulelor B CD20+ ca sursă de autoanticorpi şi reducerea indirectă a limfocitelor T CD4+ ca celule cu rol în prezentarea antigenului. Ultimele ghiduri internaţionale recomandă rituximab ca tratament de primă alegere la pacienţii cu PV moderat-sever.*

Consimţământul pacientului

Anterior iniţierii tratamentului cu rituximab fiecare pacient trebuie să semneze o declaraţie de consimţământ informat (anexa 4) care atestă faptul că pacientul a luat la cunoştinţă toate informaţiile cu privire la beneficiile şi riscurile asociate terapiei cu acest medicament.

Evaluare pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de de iniţierea tratamentului cu rituximab (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	*PDAI, DLQI*
Starea generală	*Greutate* *Înălţime* *IMC*
Analize de laborator	*Hemoleucograma completă* *VSH* *CRP* *Uree* *creatinină* *ionogramă (Na, K)* *ASAT* *ALAT* *GGT* *FA* *Glicemie* *Antigen HBs,* *Anticorpi anti-VHC* *Ex sumar urină*

	Opţional: *• Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 şi 3* *• IgG Cytomegalovirus (CMV)* *• IgG Herpes simplex virus (HSV)* *• IgG Parvovirus B19* *• IgG Varicella zoster virus* *• IgG West Nile Virus*
Infecţia TBC	*IDR la PPD/Quantiferon*
Radiografie pulmonară	
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*

**) Medicul curant va decide efectuarea acestor investigaţii ţinând cont de simptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice şi modificările decelate la examenul obiectiv.*

Evaluarea siguranţei şi eficacităţii terapeutice

*Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic şi paraclinic pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:*

Severitatea bolii	*PDAI*
	DLQI
Starea generală	*Semne şi simptome* *Greutate* *Înălţime* *IMC*
Analize de laborator	*Hemoleucograma completă* *VSH* *CRP* *Uree,* *creatinină* *ionogramă (Na,K)* *ASAT* *ALAT* *GGT* *FA* *Glicemie* *Sumar şi sediment urinar* *Opţional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 şi 3*
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*

*În continuare, evaluarea siguranţei şi eficienţei terapeutice se va face **la 6 luni**, cu excepţia cazurilor la care apar recăderi sau efecte adverse.*

Prima evaluarea pentru atingerea ţintei terapeutice

Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea ţintei terapeutice şi stabilirea siguranţei terapeutice 3 luni de la iniţierea terapiei cu rituximab.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:

- Reducerea cu 50% a scorului PDAI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a obţine remisiunea completă a leziunilor

şi

- Reducerea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

Severitatea bolii	*Scorurile PDAI şi DLQI*
Stare generală	*Semne şi simptome* *Greutate* *Înălţime* *IMC*
Analize de laborator	*Hemoleucograma* *VSH* *CRP* *Uree* *creatinină* *ionogramă (Na,K)* *ASAT* *ALAT* *GGT* *FA* *Glicemie* *Ex. sumar urină* *Opţional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 şi anti-desmogleină 3*
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*

Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei tratamentului

Parametrii	*Descriere*	*Interval de monitorizare*
Severitatea bolii	*Scoruri PDAI şi DLQI*	*6 luni*
Stare generală	*Semne şi simptome* *Greutate* *Înălţime* *IMC*	*6 luni*
Analize de laborator	*Hemoleucograma* *VSH* *CRP* *Uree* *Creatinină* *Ionogramă (Na, K)* *ASAT* *ALAT* *GGT* *FA* *Glicemie* *Ex. sumar urină* *Opţional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 şi anti-desmogleină 3*	*6 luni*
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*	

Modul de administrare al tratamentului cu rituximab

Premedicaţia

Aceasta trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab şi conţine:

- antipiretic - Paracetamol 1 g oral

- antihistaminice de generaţia a doua

- Prednison 100 mg oral sau altă medicaţie cortizonică sistemică în doza echivalentă

Doza

Se administrează iniţial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5 - 1g la 6, 12 şi 18 luni în funcţie de evaluarea clinică şi nivelul anticorpilor anti-desmogleină 3 şi anti-desmogleină 1. După 18 luni se pot continua administrări de rituximab la intervale de 6 luni dacă reapar leziuni de pemphigus, iar nivelele de autoanticorpi anti-desmogleină 1 şi 3 se menţin înalte.

Mod de administrare

Se dizolvă rituximab-ul 1000 mg în 1000 ml soluţie NaCl 0,9%

La prima perfuzie se începe cu 50 ml/h, apoi 100 ml/h, 150 ml/h, 200 ml/h, 250 ml/h, 300 ml/h, 350 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială şi temperatura înainte de fiecare creştere şi se va nota în foaia de observaţie. Durata perfuziei va fi de 6 ore.

La următoarea perfuzie se va administra aceiaşi premedicaţie, iar apoi se va începe cu 100 ml/h, apoi 200 ml/h, 300 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială şi temperatura înainte de fiecare creştere şi se va nota în foaia de observaţie. Durata perfuziei va fi de 3 ore şi 15 minute.

Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacţiilor severe precum bronhospasm, dispnee severă şi hipoxie.

Evaluarea tratamentului - calendarul evaluărilor

1. Evaluarea pre-tratament

2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice

3. Opţional determinarea nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la prima infuzie, apoi regulat la interval de 6 luni

4. Evaluarea răspunsului la tratament se va face regulat, iniţial la 2 - 4 săptămâni până la obţinerea controlului bolii, în cazul pacienţilor trataţi cu rituximab şi corticoterapie sistemică

5. Odată cu obţinerea controlului bolii monitorizarea răspunsului clinic şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 4 - 8 săptămâni până la sistarea terapiei asistemice cu cortizon

6. Odată ce tratamentul sistemic cu cortizon a fost oprit urmărirea pacienţilor va fi efectuată la un interval de 3 - 6 luni, pană la obţinerea controlului complet al bolii

Evaluarea pre-tratament

Anterior iniţierii tratamentului cu rituximab pacientul trebuie evaluat prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	*PDAI, DLQI*
Starea generală	*Semne şi simptome* *Greutate* *Înălţime* *IMC*
Analize de laborator	*Hemoleucograma* *VSH* *CRP* *Uree, creatinină, ionogramă* *ASAT, ALAT, GGT, FA* *Glicemie* *Antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-VHC* *Serologie HIV* *Sumar şi sediment urinar* *Opţional:* *• Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 şi 3* *• IgG Cytomegalovirus (CMV)* *• IgG Herpes simplex virus (HSV)* *• IgG Parvovirus B19* *• IgG Varicella zoster virus* *• IgG West Nile Virus*
Infecţia TBC	*Radiografie pulmonară, Quantiferon*
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*

**) Medicul curant va decide efectuarea acestor investigaţii ţinând cont de simptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice şi modificările decelate la examenul obiectiv.*

În evaluarea pacienţilor cu pemfigus vulgar, anterior iniţierii tratamentului cu rituximab trebuie să fie documentate următoarele aspecte:

- anamneza cu istoricul bolii şi precizarea detaliată a simptomelor acesteia

- specificarea antecedentelor personale patologice: hematologice, oncologice, cardiovasculare, infecţioase, etc

- antecedentele personale fiziologice: sarcină, alăptare, contracepţie

- medicaţia administrată de fond

- identificarea medicamentelor care pot să contribuie la declanşarea bolii (inihibitorii enzimei de conversie, penicilamină, blocanţii ai receptorilor angiotensinei, beta-blocante, cefalosporine, fenilbutazona, rifampicină, piritinol, tiopronina)

- calendarul vaccinărilor, necesitatea administrării unor vaccinuri vii care trebuie administrate anterior iniţierii tratamentului.

- examen obiectiv

Dacă pacientul prezintă afecţiuni neoplazice este necesar avizul oncologic anterior iniţierii tratamentului cu rituximab. La fel şi în cazul unor afecţiuni hematologice este necesar avizul medicului de specialitate anterior iniţierii terapiei cu rituximab.

Evaluarea siguranţei şi eficacităţii terapeutice

*Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic şi paraclinic pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:*

Severitatea bolii	*Scoruri clinice PDAI, DLQI*
Starea generală	*Semne şi simptome* *Greutate* *Înălţime* *IMC*
Analize de laborator	*Hemoleucograma* *VSH* *CRP* *Uree, creatinină, ionogramă* *ASAT, ALAT, GGT, FA* *Glicemie* *Sumar şi sediment urinar* *Opţional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 şi 3*
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*

Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice

*Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea ţintei terapeutice şi stabilirea siguranţei terapeutice **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab.*

Severitatea bolii	*Scorurile PDAI şi DLQI*
Stare generală	*Semne şi simptome* *Greutate* *Înălţime* *IMC*
Analize de laborator	*Hemoleucograma* *VSH* *CRP*

	Uree, creatinină, ionogramă *ASAT, ALAT, GGT, FA* *Glicemie* *Sumar şi sediment urinar* *Opţional anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 şi antidesmogleină 3*
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*

Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei tratamentului

Parametrii	***Descriere***	***Interval de monitorizare***
Severitatea bolii	*Scoruri PDAI şi DLQI*	*6 luni*
Stare generală	*Semne şi simptome* *Greutate* *Înălţime* *IMC*	*6 luni*
Analize de laborator	*Hemoleucograma* *VSH* *CRP* *Uree, creatinină, ionogramă* *ASAT, ALAT, GGT, FA* *Glicemie* *Sumar şi sediment urinar* *Opţional - anticorpii (IgG) antidesmogleină 1 şi anti-desmogleină 3*	*6 luni*
Alte analize de laborator semnificative	*În funcţie de particularităţile pacientului*	

Reacţii adverse ale terapiei cu rituximab

Efect advers	***Foarte frecvent***	***Frecvent***
Infecţii şi infestări	*Infecţie la nivelul tractului respirator superior*	*Infecţie cu virus herpetic* *Herpes zoster* *Herpes bucal* *Conjunctivită* *Rinofaringită* *Candidoză bucală* *Infecţie la nivelul tractului urinar*
Neoplasme benigne, maligne		*Papilom cutanat*
Tulburări psihice	*Tulburare depresivă persistentă*	*Depresie majoră* *Iritabilitate*
Tulburări ale sistemului nervos	*Cefalee*	*Ameţeală*
Tulburări cardiace		*Tahicardie*
Tulburări gastro-intestinale		*Durere la nivelul abdomenului superior*
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	*Alopecie*	*Prurit* *Urticarie* *Erupţii cutanate/rash*
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		*Fatigabilitate* *Astenie* *Pirexie*
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	*Reacţii legate de perfuzie*)*	

**) Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi exantem tranzitoriu/erupţie pruriginoasă.*

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Dat fiind faptul că au fost raportate cazuri foarte rare de LMP cu evoluţie letală ca urmare a utilizării rituximabului, pacienţii trebuie să fie monitorizaţi la intervale regulate pentru identificarea oricărui simptom neurologic nou sau agravat sau semne sugestive pentru LMP. În cazul în care se suspectează LMP, doza ulterioară de rituximab nu trebuie administrată până când LMP este exclusă.

Orice pacient cu semne şi simptome neurologice şi psihiatrice trebuie să efectueze cât mai repede un consult de specialitate şi să prezinte avizul medicului specialist.

Reacţii legate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacţii legate de perfuzie (IRR), asociate cu eliberarea de citokine şi/sau alţi mediatori chimici.

Cele mai frecvente simptome sunt cefalea, pruritul, iritaţia faringiană, eritemul facial, exantemul, urticaria, hipertensiunea arterială şi febra. Incidenţa IRR este mai frecventă la administrarea primei perfuzii cu rituximab, frecvenţa acestora scăzând odată cu următoarele administrări. În cazul acestor IRR, scăderea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei cu rituximab poate să ducă la ameliorarea simptomatologiei. De asemenea, în anumite cazuri, poate să fie necesară administrarea antihistaminicelor, antipireticelor, a oxigenului, a soluţiilor saline, a bronhodilatatoarelor şi glucocorticoizilor.

Tulburări cardiace

Se impune monitorizarea atentă a pacienţilor cu boli cardiace dat fiind faptul că au fost observate episoade de angină pectorală, aritmii, insuficienţă cardiacă şi infarct miocardic la pacienţii trataţi cu rituximab şi avizul medicului specialist.

Infecţii

Celulele B, ţinta terapiei cu rituximab, joacă un rol important în menţinerea unui răspuns imun normal, astfel, pacienţii trataţi cu acest medicament prezintă un risc crescut de infecţii. Pe durata tratamentului cu rituximab pacienţii pot să dezvolte infecţii grave, cu risc letal. Rituximab nu trebuie administrat pacienţilor cu infecţii active severe, precum tuberculoză, infecţii oportuniste şi sepsis, sau la pacienţii sever imunocompromişi. O atenţie deosebită este necesară în cazul pacienţilor cu antecedente de infecţii cronice, recurente sau cu patologii care ii predispun la infecţii severe.

Infecţii cu hepatita B

În cazul unor pacienţi trataţi cu rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv cu evoluţie letală.

Înainte de iniţierea tratamentului cu rituximab, toţi pacienţii trebuie investigaţi prin determinarea antigenului de suprafaţă al virusului hepatitei B (AgHBs).

Pacienţii care prezintă hepatitei B activă nu trebuie trataţi cu rituximab.

În cazul pacienţilor cu serologie pozitivă pentru virusul hepatitei B se impune evaluarea acestora şi avizul medicului specialist.

Neutropenie cu debut întârziat

Determinarea valorii neutrofilelor sanguine se impune înaintea fiecărei infuzii cu rituximab, şi regulat până la 6 luni de la întreruperea tratamentului, şi ulterior în cazul apariţiei semnelor şi/sau simptomelor de infecţie.

Afecţiuni cutanate

Au fost raportate afecţiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică) şi sindromul Stevens-

Johnson, unele cu evoluţie letală. Aceste evenimente impun întreruperea permanentă a tratamentului cu rituximab.

Imunizare

Medicul trebuie să evalueze statusul vaccinal al pacienţilor candidaţi pentru terapia cu rituximab, şi să se asigure că aceştia sunt imunizaţi conform ghidurilor în vigoare.

Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puţin 4 săptămâni înainte de prima administrare de rituximab.

Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii pe durata terapiei cu rituximab.

Pacienţilor trataţi cu rituximab li se pot administra vaccinuri inactive, însă rata de răspuns la acestea poate să fie scăzută.

Vaccinarea cu vaccinuri inactive a pacienţilor aflaţi sub tratament cu rituximab trebuie încheiată cu cel puţin 4 săptămâni înainte de următoarea administrare a acestuia.

Malignitate

Datele actuale nu sugerează existenţa unui risc crescut de dezvoltare a neoplaziilor în contextul administrării de rituximab. Cu toate acestea nu poate sa fie exclus cu certitudine riscul de dezvoltare al tumorilor solide.

V. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceştia au obligaţia de a introduce pacientul în Registrul Naţional de Pemfigus vulgar.

Anexa Nr. 1

Scor PDAI (Pemphigus Disease Area Index)

Cutanat	*Activitate*		*Afectare*
Localizare anatomică	*Eroziuni/bule sau eritem nou apărut*		*Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional*
	0 *absent* ***1*** *1 - 3 leziuni, cel mult una > 2 cm, nici una > 6 cm* ***2*** *2 - 3 leziuni, cel puţin două > 2 cm, nici una > 6 cm* ***3*** *> 3 leziuni, nici una > 6 cm* ***5*** *> 3 leziuni, şi/sau cel puţin una > 6 cm* ***10*** *> 3 leziuni, şi/sau cel puţin una > 16 cm sau întreaga zonă*	*Nr. leziuni dacă ≤ 3*	*0 absent* *1 prezent*
Urechi			
Nas			
Restul feţei			
Gât			
Torace anterior			
Abdomen			
Torace posterior, fese			
Braţe şi antebraţe			
Mâini			
Coapse şi gambe			
Picioare			
Zona genitală			
Total cutanat	*/120*		*/12*

Scalp	*Activitate*		*Afectare*
Localizare anatomică	*Eroziuni/bule sau eritem nou apărut*	*Nr. leziuni dacă ≤ 3*	*Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional*
	0 *absent* ***1*** *un cadran* ***2*** *două cadrane* ***3*** *trei cadrane* ***4*** *tot scalpul* ***10*** *cel puţin o leziune > 6 cm*		***0*** *absent* ***1*** *prezent*
Total scalp	*/10*		*/1*

Mucoase	*Activitate*		*Afectare*
Localizare anatomică	*Eroziuni/bule*		
	0 *absent* ***1*** *o leziune* ***2*** *2 - 3 leziuni* ***5*** *> 3 leziuni sau 2 leziuni > 2 cm* ***10*** *întreaga suprafaţă*	*Nr. leziuni dacă ≤ 3*	
Ochi			
Nas			
Mucoasa bucală			
Palatul dur			
Palatul moale			
Mucoasa gingivală superioară			
Mucoasa gingivală inferioară			
Limba			
Planşeul bucal			
Mucoasa labială			
Faringele posterior			
Anogenital			
Total mucoase	*/120*		

Total scor de activitate: .....

Total afectare: .....

Anexa Nr. 2

Chestionar pentru determinarea scorului DLQI (Index Dermatologic de Calitate a Vieţii)

Nume şi prenume: ***Diagnostic:***

Spital: ***Data:***

Scor: _____

** Scopul acestui chestionar este de a cuantifica impactul problemei dv. dermatologice* ***pe durata ultimei săptămâni***

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau sensibilitate la nivelul pielii?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐
2. În ultima săptămână, cât aţi fost de jenat(ă) sau conştient(ă) de boala dv. de piele?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐
3. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele mersul la cumpărături sau îngrijirea casei sau a grădinii?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐ *Nerelevant* ☐
4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat boala dv. de piele hainele cu care v-aţi îmbrăcat?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐ *Nerelevant* ☐
5. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele activităţile sociale sau de relaxare?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐ *Nerelevant* ☐
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat boala dv. de piele să practicaţi un sport?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐ *Nerelevant* ☐
7. În ultima săptămână, boala dv. de piele v-a împiedicat la serviciu sau la studii? *Dacă "Nu", în ultima săptămână, cât de mult a fost boala dv. de piele o problemă la serviciu sau la studii?*	*Da* ☐ *Nu* ☐ *Nerelevant* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐
8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat boala dv. de piele dificultăţi cu partenerul(a) sau cu oricare dintre prietenii apropiaţi sau rudele dv.?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐ *Nerelevant* ☐
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat dificultăţi sexuale boala dv. de piele?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐ *Nerelevant* ☐
10. În ultima săptămână, cât de multe probleme v-a creat tratamentul pentru boala dv. de piele, de exemplu prin murdărirea locuinţei sau luându-vă prea mult timp?	*Foarte mult* ☐ *Mult* ☐ *Puţin* ☐ *Deloc* ☐ *Nerelevant* ☐

Anexa Nr. 3

FIŞA DE EVALUARE ŞI MONITORIZARE A PACIENTULUI CU PEMFIGUS VULGAR FORMĂ MODERAT-SEVERĂ AFLAT ÎN TRATAMENT CU RITUXIMAB

Date generale

Nume ..... Prenume .....
Data naşterii _ _ /_ _ / _ _ _ _ Vârstă _ _ Sex F/ M
CNP _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Adresa .....
Număr de telefon .....
Adresă de e-mail .....
Medic de familie.....

Medic curant dermatolog

Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare fiecărei rubrici, iar dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii)

Afecţiune	***DA/NU***	***Diagnostic lună/an***	***Evoluţie/ Tratament actual***
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC *(tratament actual, tratament anterior, ultima evaluare pneumologică)*			
HTA *(grad, tratament, controlul bolii, ultimul control cardiologic)*			
Boala ischemică coronariană *(grad, ultimul control cardiologic)*			
Insuficienţă cardiacă congestivă *(NYHA, ultimul control cardiologic)*			
AVC *(ultimul control neurologic)*			
Boli demielinizante *(ultimul control neurologic)*			
Epilepsie *(ultimul control neurologic)*			
Alte afecţiuni neurologice *(ultimul control neurologic)*			
Boli hematologice *(ultimul control hematologic)*			
Boli alergice			
Neoplazii *(ultimul control oncologic)*			
Boli renale *(ultimul control nefrologic)*			
Boli hepatice *(ultimul control gastroenterologic)*			
Diabet zaharat *(tip I sau II, ultimul control diabetologic)*			
Afecţiuni musculoscheletale			
Intervenţii chirurgicale			
Alte afecţiuni cutanate			
Alte boli semnificative şi ultimul control efectuat la medicul specialist			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PEMFIGUS VULGAR

Diagnostic cert de pemfigus vulgar: anul _ _ _ _ luna _ _ _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _ _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi buletinul de analiză histopatologic, serologic şi de IFD, în original sau copie, cu parafa şi semnătura medicului anatomopatolog şi autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

Raportul medical cu vaccinările pacientului trebuie de asemenea anexată formularului de iniţiere a terapiei cu rituximab.

III. TERAPII SISTEMICE URMATE ANTERIOR INIŢIERII RITUXIMABULUI

Se completează în momentul vizitei pre-tratament

Medicament	Doza	Data iniţierii	Data opririi	Observaţii*)

**) motivul opririi, eficienţa/ineficienţa terapeutică, efecte adverse*

IV. TERAPII SISTEMICE ACTUALE

Medicament	Doza	Data iniţierii terapiei	Observaţii*)

**) Evoluţie favorabilă/lent favorabilă/staţionară/nefavorabilă, efecte adverse*

V. TERAPII TOPICE UTILIZATE ÎN PREZENT

Preparat topic	Posologie

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data _ _/ _ _/ _ _ _ _
Înălţime _ _ _ cm
Greutate _ _ _ kg
IMC _ _ _ kg/m²

Scor	Iniţiere	Precedent	Actual
PDAI			
DLQI			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ

Se anexează buletinul de analize, conform etapei de evaluare, cu valabilitate maximă 3 luni în original sau copie. Acestea trebuie sa conţină semnătura şi parafa medicului curant.

Analiză	Data	Rezultat	Valori de referinţă
Hemoleucograma			
Nr. Hematii			
Nr. Leucocite			
Nr. Trombociţi			
Hemoglobină mg/dL			
Hematocrit %			
VEM			
HEM			
CHEM			
Nr. Limfocite			
Nr. Neutrofile			
Nr. Eozinofile			
Nr. Bazofile			
Nr. Monocite			
VSH			
ASAT			
ALAT			
GGT			
FA			
Uree			
Creatinina			
Ionograma Na K			
Antigen HBs			
Anticorpi anti-HCV			
Ex. sumar urină			
Quantiferon/IDR la PPD			
Radiografie pulmonară			
Opţional serologie anticorpi anti-desmogleine 3 şi 1			
Alte analize de laborator semnificative			

VIII. INIŢIERE

Rituximabum DC.....
Doza .....
Vizita iniţială - Ciclul I

DOZA I

Premedicaţia

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapia p.o. DA/NU
*4. Alte preparate administrate, **după caz**, vor fi prezentate în tabelul următor*
5. TA = _____ (mmHg)
6. Puls = _____
7. SaO_2 = _____

Modul de administrare al tratamentului cu rituximab

***Premedicaţia** trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab:*
- antipiretic - Paracetamol 1 g oral
- antihistaminic oral de generaţia a doua
- Prednison 100 mg oral

Doza

Se administrează iniţial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5 - 1 g la 6, 12 şi 18 luni în funcţie de evaluarea clinică şi paraclinică. După 18 luni se pot continua administrări de rituximab la intervale de 6 luni dacă reapar leziuni de pemfigus.

Mod de administrare

Se dizolvă rituximab-ul 1000 mg în 1000 ml soluţie NaCl 0,9%

La prima perfuzie se începe cu 50 ml/h, apoi 100 ml/h, 150 ml/h, 200 ml/h, 250 ml/h, 300 ml/h, 350 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială şi temperatura înainte de fiecare creştere şi se va nota în foaia de observaţie. Durata perfuziei va fi de 6 ore.

La următoarea perfuzie se va administra aceiaşi premedicaţie, iar apoi se va începe cu 100 ml/h, apoi 200 ml/h, 300 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială şi temperatura înainte de fiecare creştere şi se va nota în foaia de observaţie. Durata perfuziei va fi de 3 ore şi 15 minute.

Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacţiilor severe precum bronhospasmul, dispneea severă şi hipoxie

Preparat	*Doză*	*Motivul administrării*

Reacţii adverse

În tabelul următor vor fi menţionate reacţiile legate de perfuzie

Reacţie adversă legată de perfuzie	*Descriere*

DOZA II

Premedicaţia

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapie p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, după caz, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA = _____(mmHg)
6. Puls = _____
7. SaO_2 = _____

Preparat	*Doză*	*Motivul administrării*

Reacţii adverse

În tabelul următor vor fi menţionate reacţiile legate de perfuzie

Reacţie adversă legată de perfuzie	*Descriere*

IX. CONTINUAREA TERAPIEI CU RITUXIMAB

Interval de administrare rituximab .....
Doza .....

Premedicaţia

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapie p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, după caz, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA = _____(mmHg)
6. FC = _____
7. SaO_2 = _____

Preparat	*Doză*	*Motivul administrării*

Reacţii adverse

În tabelul următor vor fi menţionate reacţiile legate de perfuzie

Reacţie adversă legată de perfuzie	*Descriere*

X. OPRIREA TRATAMENTULUI CU RITUXIMAB

Vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

.....

.....

Data opririi terapiei:_ _/_ _/_ _ _ _

XI. REACŢII ADVERSE (RA) LEGATE DE TERAPIA CU RITUXIMAB:

- orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat:

.....

.....

XII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Bună DA/ NU

XIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

Anexa Nr. 4

FIŞĂ DE INFORMARE ŞI CONSIMŢĂMÂNT PENTRU ADMINISTRAREA DE RITUXIMAB

Subsemnatul/Subsemnata ....., CNP....., telefon ....., m-am prezentat din proprie voinţă, liber de orice constrângere şi am solicitat stabilirea diagnosticului şi a terapiei adecvate. Privind terapia cu rituximab am fost informat cu privire la:

Indicaţii:

Tratamentul pemfigusului vulgar moderat - sever.

Doze şi mod de administrare:

Premedicaţie profilactică cu antihistaminic, antipiretic şi prednison trebuie administrate întotdeauna înaintea fiecărei perfuzii cu rituximab.

***Doza recomandată la iniţierea tratamentului**:*

1000 mg sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată la interval de două săptămâni de o a doua doză de 1000 mg în perfuzie, administrate intravenos, în asociere cu glucocorticoizi în doze reduse progresiv.

Tratament de întreţinere:

În funcţie de răspunsul clinic şi rezultatele analizelor de laborator, la 6, 12 şi 18 luni şi ulterior, dacă este necesar, se va administra o doză de întreţinere de 500 mg - 1000 mg rituximab intravenos, perfuzie.

Tratamentul recurenţelor:

- pacienţilor li se poate administra o doză de 500 - 1000 mg intravenos.

- trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creşterea dozei de glucocorticoid, pe baza unei evaluări clinice.

Perfuziile ulterioare nu trebuie administrate la interval mai scurt de 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

Efecte adverse:

Reacţiile adverse apărute la pacienţii cu pemfigus vulgar trataţi cu rituximab sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Reacţii adverse legate de tratamentul cu rituximab pentru pemfigus vulgar

Efect advers	Foarte frecvent	Frecvent
Infecţii şi infestări	Infecţie la nivelul tractului respirator superior	Infecţie cu virus herpetic Herpes zoster Herpes bucal Conjunctivită Rinofaringită Candidoză bucală Infecţie la nivelul tractului urinar
Neoplasme benigne, maligne		Papilom cutanat
Tulburări psihice	Tulburare depresivă persistentă	Depresie majoră Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Ameţeală
Tulburări cardiace		Tahicardie
Tulburări gastro-intestinale		Durere la nivelul abdomenului superior
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Alopecie	Prurit Urticarie Erupţii cutanate/rash
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Astenie Pirexie
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Reacţii legate de perfuzie*)	

**) Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi erupţie cutanată tranzitorie/erupţie pruritică.*

Contraindicaţii:

- hipersensibilitatea la substanţa activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienţi

- infecţii severe active

- status imun sever afectat

- insuficienţă cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă

Interacţiuni medicamentoase:

În cazul pacienţilor care prezintă anticorpi umani anti-şoarece sau anti-medicament, dacă s-au observat reacţii alergice sau de hipersensibilitate la administrarea altor anticorpi monoclonali pentru diagnostic şi tratament.

Anterior de iniţierea tratamentului sunt necesare:

- consult cardiologic în cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă

- hemoleucograma

- uree, creatinină, ionograma, sumar şi sediment urinar

- VSH, CRP

- Glicemie

- ASAT/ALAT, GGT, FA

- vaccinare la zi conform calendarului de vaccinare în vigoare inclusiv vaccinare anti-Covid19

- Radiografie pulmonară

- Quantiferon

- Serologie hepatite virale (Ag HBs, anticorpi Anti-VHC)

- Opţional determinarea anticorpilor anti-desmogleine 1 şi 3 sau alte analize considerate oportune

Monitorizarea tratamentului:

- Hemoleucograma completă cu tablou leucocitar

- Uree, creatinina, ionograma, sumar şi sediment urinar

- VSH, proteina C reactivă

- ASAT, ALAT, GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală şi directă

- Antigen HBs, anticorpi anti-VHC

- Radiografie pulmonară

- Quantiferon

- Opţional monitorizarea nivelului seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la iniţierea tratamentului cu rituximab, şi ulterior, regulat, la 6 luni sau alte analize considerate oportune

Declar pe propria răspundere următoarele:

1. O să respect cu stricteţe indicaţiile medicului cu privire la tratamentul cu rituximab.

2. Voi informa medicul curant cu privire la toate afecţiunile cronice/acute de care sufăr.

3. O să anunţ medicul curant cu privire la orice simptom neurologic apărut pe durata terapiei cu rituximab (de exemplu: stări confuzionale, ameţeli, pierderea echilibrului, dificultăţi la mers, stări de slăbiciune la nivelul unei jumătăţi a corpului, tulburări de vedere precum pierderea vederii sau vedere înceţoşată).

4. O să efectuez regulat investigaţiile paraclinice necesare pentru monitorizarea tratamentului.

5. Am luat la cunoştinţă faptul că anterior şi pe durata tratamentului cu rituximab este interzisă administrare de vaccinuri vii.

6. Voi informa medicul curant cu privire la tratamentele medicamentoase pe care urmez, inclusiv suplimente nutritive, vitamine şi preparate pe baza de plate.

Rubrică dedicată pacienţilor de sex feminin la vârstă fertilă.

Sarcina şi alăptarea:

***Rituximab-ul străbate bariera fetoplacentară.** Utilizarea rituximabului este contraindicată femeilor însărcinate şi celor care ar putea rămâne însărcinate în timpul sau până la 12 luni de la întreruperea tratamentului.*

*Nu se cunoaşte cu exactitate dacă rituximabul se excretă în laptele matern. Pe durata **tratamentului cu rituximab şi pentru o perioadă de 6 luni de la încheierea acestuia este contraindicată alăptarea.***

Declar pe propria răspundere următoarele:

1. Am să informez medicul curant cu privire la existenţa unei sarcini în momentul luării deciziei de iniţiere a tratamentului cu rituximab sau la dorinţa obţinerii unei sarcini în viitorul apropiat
2. Mi-a fost adus la cunoştinţă faptul ca rituximab-ul străbate bariera feto-placentară şi că atât pe durata tratamentului cu rituximab cât şi 12 luni după încheierea acestuia nu trebuie să rămân însărcinată.
3. Nu o să alăptez pe durata tratamentului cu rituximab şi încă 6 luni după terminarea acestuia.
4. Voi folosi metode contraceptive eficiente, fără întrerupere, pe durata tratamentului cu rituximab şi pentru încă 12 luni de la terminarea acestuia, fără întrerupere.
5. Voi anunţa imediat medicul curant cu privire la următoarele:
a. Apariţia unei sarcini pe durata tratamentului cu rituximab sau în primele 12 luni de la întreruperea acestuia.
b. Absenţa menstruaţiei.
c. Încetarea administrării contraceptivelor orale.
d. Existenţa contactului sexual neprotejat.
6. După întreruperea tratamentului cu rituximab voi efectua teste de sarcină regulat timp de 12 luni.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient:
NUME ..... PRENUME .....
Semnătura:
Reprezentant legal (unde este cazul):
NUME ..... PRENUME .....
Semnătura:
Data: _ _ / _ _ / _ _ _ _

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 370 cod (L01FX17): DCI SACITUZUMAB GOVITECAN*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

I. Indicaţia terapeutică
Cancer mamar triplu negativ
Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienţilor adulţi cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puţin una pentru boală în stadiu avansat.
II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament
1. Criterii de includere:
- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2;
- Pacienţi cu cancer mamar nerezecabil, local avansat sau metastatic, triplu negativ, care au utilizat anterior cel puţin două linii de terapie sistemică din care cel puţin una pentru boală în stadiu avansat;
- Status triplu negativ: receptori hormonali negativi şi HER2 negativ - IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă;
Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu sacituzumab govitecan pacienţii cu aceasta indicaţie terapeutica care au primit anterior sacituzumab govitecan, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de Oncologie şi nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.
2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- Alte afecţiuni - cardiace, infecţioase, etc. - care, în opinia medicului curant, contraindică utilizarea medicamentului;
- Sarcină sau alăptare.
III. Tratament
Durata tratamentului: *până la progresia bolii sau la apariţia toxicităţii inacceptabile.*
Dozaj şi administrare:
- Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, ziua 1 şi ziua 8 a ciclurilor de tratament de 21 de zile;
- Înainte de administrarea fiecărei doze, se recomandă tratament de prevenire a reacţiilor asociate perfuziei şi de prevenire a stărilor de greaţă şi vărsături induse de chimioterapie;
- Dizolvarea se face cu ser fiziologic, iar administrarea se face în 3 ore (pentru primul ciclu), în 1 - 2 ore pentru ciclurile ulterioare; punga de perfuzie trebuie acoperită (ferită de lumină) în timpul administrării, până la finalizarea tratamentului.
Modificarea dozei pentru reacţii asociate perfuziei
Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacţie asociată perfuziei. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită permanent în cazul în care apar reacţii asociate perfuziei care pun viaţa în pericol.
Modificarea dozei pentru reacţii adverse
Pentru modificările dozei pentru abordarea reacţiilor adverse în cazul administrării de sacituzumab govitecan consultaţi RCP-ul produsului. Doza de sacituzumab govitecan nu trebuie crescută din nou după reducerea unei doze ca urmare a reacţiilor adverse apărute.
Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani sunt limitate.
Insuficienţă hepatică - nu este necesară nicio ajustare a dozei iniţiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (bilirubinemie ≤ 1,5 limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi valorile serice ale aspartat-aminotransferazei [AST]/alanin aminotransferazei [ALT] < 3 LSVN). Siguranţa sacituzumab govitecan la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă nu a fost stabilită. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienţii cu bilirubinemie > 1,5 LSVN sau la pacienţii fără metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 3 LSVN sau la pacienţii cu metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 5 LSVN. Utilizarea sacituzumab govitecan trebuie evitată la aceşti pacienţi.
Insuficienţă renală - nu este necesară nicio ajustare a dozei iniţiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală moderată, insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [ClCr] ≤ 15 ml/min).
Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare
Trasabilitate - pentru a îmbunătăţi trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie în foaia de observaţie clinică.
Neutropenie - Sacituzumab govitecan poate cauza neutropenie severă sau care poate pune viaţa pericol. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul în care numărul absolut de neutrofile este mai mic de 1.500/mm^3 în ziua 1 a oricărui ciclu sau dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1.000/mm^3 în ziua 8 a oricărui ciclu. Prin urmare, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei cu formulă leucocitară a pacientului, conform indicaţiilor clinice, în timpul tratamentului. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenţei febrei neutropenice. Tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite şi modificarea dozei pot fi necesare din cauza neutropeniei severe.
Diaree - Sacituzumab govitecan poate provoca diaree severă. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenţei diareii de gradul 3 - 4 în momentul tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar după revenirea la ≤ gradul 1. La debutul diareii şi în cazul în care nu este detectată nicio cauză de natură infecţioasă, trebuie iniţiat tratamentul cu loperamidă. Pot fi luate şi măsuri de sprijin suplimentare (de exemplu, terapia cu lichide şi electroliţi), conform indicaţiilor clinice. La pacienţii care prezintă un răspuns colinergic excesiv la tratamentul cu sacituzumab govitecan (de exemplu crampe abdominale, diaree, salivare etc.), pentru tratamentele ulterioare cu sacituzumab govitecan se poate administra o terapie corespunzătoare (de exemplu atropină).

Hipersensibilitate - Sacituzumab govitecan poate cauza hipersensibilitate severă sau care poate pune viaţa pericol. La pacienţii trataţi cu sacituzumab govitecan se recomandă tratament înainte de perfuzie, inclusiv cu antipiretice, blocante ale H1 şi H2 sau corticosteroizi (de exemplu 50 mg de hidrocortizon sau echivalent, prin administrare orală sau intravenoasă). Pacienţii trebuie ţinuţi sub observaţie strictă pentru reacţii care pot să apară în timpul fiecărei perfuzii şi timp de cel puţin 30 de minute după fiecare perfuzie cu sacituzumab govitecan. Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacţie asociată cu perfuzia. În cazul unei reacţii anterioare la sacituzumab govitecan, premedicaţiile pentru ciclurile ulterioare includ dexametazonă 20 mg PO administrată cu 12 ore şi 6 ore înainte de tratament. Pacienţii vor primi dexametazonă 8 mg sau 12 mg PO cu 30 până la 60 de minute înainte de tratament, ca parte a protocolului antiemetic. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită definitiv în cazul în care apar reacţii asociate cu perfuzia care pun viaţa în pericol.

Greaţă şi vărsături - Sacituzumab govitecan este emetogen. Se recomandă tratamentul preventiv antiemetic cu două sau trei medicamente (de exemplu dexametazonă în asociere cu un antagonist de receptor 5-hidroxitriptamină 3 [5-HT3] sau cu un antagonist al receptorului neurokinină-1 [NK-1], precum şi alte medicamente, pentru prevenirea greţurilor şi vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV). Tuturor pacienţilor trebuie să li se pună la dispoziţie medicamente pentru administrare la domiciliu, cu instrucţiuni clare pentru prevenirea şi tratarea greţurilor şi a vărsăturilor.

*Utilizarea la pacienţii cu activitate UGT1A1 redusă SN-38 (subunitatea moleculară mică a sacituzumab govitecan) este metabolizată prin uridin difosfat glucuronozil transferază (UGT1A1). Variantele genetice ale genei UGT1A1, precum alelele UGT1A1*28, determină o activitate enzimatică UGT1A1 redusă. Persoanele care sunt homozigote pentru alelele UGT1A1*28 prezintă un risc potenţial crescut pentru neutropenie, neutropenie febrilă şi anemie şi pot prezenta un risc crescut pentru alte reacţii adverse în urma iniţierii tratamentului cu sacituzumab govitecan. Pacienţii cu activitate UGT1A1 redusă cunoscută trebuie monitorizaţi strict pentru reacţii adverse. Când nu se cunoaşte acest status, nu este necesară testarea funcţiei UGT1A1, deoarece abordarea reacţiilor adverse, inclusiv modificările dozei recomandate, va fi identică pentru toţi pacienţii.*

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţia la bărbaţi şi femei - femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului şi timp de 6 luni după administrarea ultimei doze. Pacienţii de sex masculin cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan şi timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Gravidele şi femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate despre eventualele riscuri pentru făt. La femeile aflate la vârsta fertilă, statusul de sarcină trebuie verificat înainte de iniţierea tratamentului cu sacituzumab govitecan.

Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje - Sacituzumab govitecan are influenţă redusă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, ameţeală, oboseală.

Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Se presupune că inhibitorii sau inductorii de UGT1A1 vor creşte sau, respectiv, vor scădea expunerea la SN-38.

- Inhibitori ai UGT1A1 - Administrarea concomitentă de sacituzumab govitecan cu inhibitori ai UGT1A1 poate creşte incidenţa reacţiilor adverse, din cauza unei posibile creşteri a expunerii sistemice la SN-38. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii trataţi cu inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu propofol, ketoconazol, inhibitori ai tirozin kinazei EGFR).

- Inductori ai UGT1A1 - Expunerea la SN-38 poate fi redusă substanţial la pacienţii trataţi concomitent cu inductori ai enzimei UGT1A1. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenţie la pacienţii trataţi cu inductori ai UGT1A1 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, ritonavir, tipranavir).

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluare imagistica periodică - medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient, dar nu mai rar de 6 luni;

- Evaluări de laborator - hemoleucogramă, biochimie la iniţierea tratamentului - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora;

- Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.

-

V. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;

- sarcina/alăptare;

- decizia/decesul pacientului.

VI. Prescriptori: *medicii din specialitatea oncologie medicală.*

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 371 cod (L04AB04): DCI ADALIMUMABUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere

Hidradenita Supurativă (H.S.) *este o afecţiune inflamatorie cronica, recurentă, invalidantă care poate debuta cel mai frecvent după pubertate. Se apreciază prevalenta ca fiind aproximativ 1% cu o prevalenţă mai mare la femei decât la bărbaţi conform literaturii de specialitate. H.S. este o boală multifactorială din care menţionăm mecanisme genetice (predispoziţia ereditara), factori imunologici dar şi tulburări hormonale sau asocieri cu sindrom metabolic. În prezent se discuta despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecţiuni.*

1. Indicaţia terapeutică

Tratamentul Hidradenitei Supurative active, moderate până la severă la pacienţii adulţi şi adolescenţi de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convenţional

Scoruri şi Clasificare

Clasificarea H.S. este încă un subiect de dezbatere deoarece sunt dezvoltate mai multe scoruri de severitate. Amintim stadializarea Hurley, Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI), modified Hidradenitis Suppurativa Score (mHS), International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) etc. Cu toate acestea, cel puţin pentru clasificarea iniţială într-un grad de severitate, cea mai utilizată este clasificarea Hurley cu cele trei stadii de severitate. Se recomandă, în vederea evaluării succesului sau eşecului terapeutic menţionarea valorilor iniţiale şi a scorurilor HiSCR şi IHS4.

Clasificarea Hurley:

- Stadiul I - noduli inflamatori, abcese unice sau multiple, fără traiecte sinuoase (fistulizare) şi fără cicatrice

- Stadiul II - abcese recurente cu traiecte sinuoase unice sau multiple (fistule) şi cicatrice

- Stadiul III - afectare difuză sau aproape difuză, cu cicatrici extinse, numeroase fistule şi abcese interconectate

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic. Se considera afecţiune severa la un scor mai mare sau egal cu 10.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)*:*

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severa (Hurley II) de peste 6 luni

şi

- DLQI ≥ 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel

puţin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puţin 3 luni de la iniţierea tratamentului ***şi***

- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 3 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:

o antibioterapie sistemică

o retinoizi aromatici sistemici

sau

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• sunt cu o boală cu recădere rapidă sau necesită intervenţii chirurgicale repetate

şi

- managementul terapeutic implică o intervenţie chirurgicală

2. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adolescenţi cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani:

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severa (Hurley II) de peste 3 luni

şi

- cDLQI ≥ 10

şi

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puţin 2 luni de la iniţierea tratamentului ***şi***

- îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:

o antibioterapie sistemică

o retinoizi aromatici sistemici

sau

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• sunt cu o boală cu recădere rapidă sau necesită intervenţii chirurgicale repetate

şi

- managementul terapeutic implică o intervenţie chirurgicală

3. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici

Toţi pacienţii trebuie sa aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute de iniţierea terapiei biologice.

Contraindicaţii absolute *(se vor exclude) :*

- pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese (fără legătură cu H.S.), tuberculoză activă, infecţii oportuniste;

- pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicaţie nu se regăseşte în rezumatul caracteristicilor produsului);

- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenţă unde se solicita avizul explicit al medicului infecţionist)

- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);

- orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative*:*

- infecţie HIV sau SIDA

- sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

- afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);

- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);

- se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

III. Diagnosticul pacientului cu H.S.

- diagnosticul pacientului suferind de H.S. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale şi personale şi a examenului clinic cu stadializare prin clasificarea Hurley

- calitatea vieţii pacientului suferind de H.S. se evaluează pe baza scorului DLQI

- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliţi (Na^+, K^+), ASAT, ALAT, GGT, AgHBs, Ac anti HVC, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijirea cărora este în evidenţa. În cazul afecţiunilor care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toţi pacienţii cu H.S. în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

IV. Tratamentul pacientului cu H.S.

H.S. este o afecţiune cu evoluţie cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în H.S. îşi propun să obţină remisiunea sau diminuarea leziunilor, apariţia de noi leziuni sau trecerea lor dintr-o fază iniţială într-o fază avansată (inclusiv drenaj) şi să reducă simptomatologia subiectiva. Fiind o boală cronică, cu numeroase perioade de acutizare, tratamentul se poate efectua o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor de acutizare nu este previzibilă şi leziunile pot evolua uneori către formele severe chiar cu modificări ireversibile. Din aceste motive, medicaţia în H.S. trebuie sa fie eficientă şi sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opţiune de tratament foarte puţin utilizată ca monoterapie (poate în formele uşoare) dar mai ales ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Discutăm totuşi despre o terapie cu acţiune limitată dat fiind că H.S. este o boală imunologică cu implicarea multor citokine proinflamatorii din care amintim TNF-alfa sau IL-17.

Tratamentul chirurgical al H.S. este o metodă care trebuie utilizată cu discernământ mai ales în leziunile sechelare (fistulă, tunel etc) sau poate pentru leziuni incipiente solitare. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât şi în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu antibiotice, retinoizi aromatici sau alte medicaţii în general simptomatice (în special în pusee), în funcţie de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de H.S. se pot efectua şi tratamente combinate.

Terapia sistematică actuală cu utilizarea de agenţi biologici induce remisiuni de lungă durată şi permite o calitate a vieţii normală a pacienţilor cu forme moderat sau severe de H.S.

Terapiile biologice disponibile în România

*• **Adalimumab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe*

celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulţi - peste 18 ani

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul H.S. forma moderată până la severă, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 160 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 80 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni, la 14 zile după doza iniţială. După ziua 29 se poate lua în calcul administrarea de 80 mg la 14 zile sau 40 mg la 7 zile.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Adolescenţi cu vârsta cuprinsa între 12 - 17 ani

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul H.S. forma moderată până la severă la adolescenţi cu vârsta începând de la 12 ani.

Pentru adolescenţii cu greutate peste 30 kg, doza iniţială este de 80 mg urmată de administrarea de 40 mg la fiecare două săptămâni începând cu săptămâna 1. În cazul unui răspuns necorespunzător se poate lua în considerare o doză 80 mg la două săptămâni sau 40 mg săptămânal sub atenta monitorizare.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiilor biologice. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

V. Evaluarea tratamentului

Evaluarea tratamentului este realizata pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapida a apariţiei unor evenimente medicale care necesita intervenţia medicului.

Eficacitatea clinica se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament fata de momentul iniţial, obiectivat prin scorul HiSCR.

Ţinta terapeutică se defineşte prin evaluarea HiSCR astfel:

1. Reducerea cu cel puţin 50% a numărului de leziuni inflamatorii (noduli, abcese) fără apariţia unor leziuni noi, cu lipsa drenajului din acestea (abcese sau fistule). În cazul în care numărul de leziuni inflamatorii nu scade la 50% şi pacienţii nu prezintă leziuni care drenează se recomandă utilizarea complementară a scorului IHS4 (vezi anexa 6). În cazul ameliorării acestui scor se poate continua terapia.

şi

2. scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI faţă de momentul iniţierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice aceasta nu a fost obţinută. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se afla în ţinta terapeutică - de ex. sarcina, intervenţie chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenţionale sistemice şi doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiţiei anterioare) sau care prezintă reacţii adverse importante şi este eligibil conform protocolului se poate reiniţia terapia biologica. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de data mai mica şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament

2. evaluarea siguraţiei terapeutice clinice la 3 luni

3. prima evaluare pentru siguranţa şi atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice.

*4. monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice **şi** a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).*

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de iniţierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiţii:

Severitatea bolii	*- Hurley, HiSCR cu sau fără IHS4 şi DLQI/cDLQI*
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Infecţie TBC)*	*- testul cutanat tuberculinic sau* *- IGRA*
Teste serologice	*- HLG, VSH*
	- creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, AgHBs, Ac anti HVC
Urina	*- examen sumar urină*
Radiologie	*- radiografie cardio-pulmonară*
Alte date de laborator semnificative	*- după caz*

2. Evaluarea siguranţei terapeutice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigaţii:

Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Teste serologice	*- HLG, VSH*
	- creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	*- examen sumar urină*
Alte date de laborator semnificative	*- după caz*

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice

Severitatea bolii	*- HiSCR cu sau fără IHS4 şi DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte faţă de momentul iniţierii)*
Teste serologice	*- HLG, VSH*
	- creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	*- examen sumar de urină*
Alte date de laborator semnificative	*- după caz*

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

Severitatea bolii	*- HiSCR cu sau fără IHS4* *- DLQI/cDLQI (menţinerea reducerii scorului cu minim 5 puncte faţă de scorul iniţial).*	*la fiecare 6 luni*

Stare generală	*Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, malignaţi etc.*	*la fiecare 6 luni*
Infecţie	*TBC - testul cutanat tuberculic sau* *- IGRA*	*După primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Începând cu al doilea an şi pentru aceştia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog* *Dacă se consideră necesar de către medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA).*
Teste serologice	*HLG, VSH*	*la fiecare 6 luni*
	creatinina, uree, electroliţi (Na^+, K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	*la fiecare 6 luni*
	AgHbs, Ac anti HVC	*La fiecare 12 luni*
Urina	*Examen sumar de urină*	*la fiecare 6 luni*
Radiologie	*radiografie cardio-pulmonară*	*La fiecare 12 luni*
Alte date de laborator semnificative	*după caz*	*după caz*

VI. Prescriptori

Tratamentul se iniţiază şi se continua de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceştia au obligaţia de a introduce pacientul în Registrul Naţional de Hidradenita Supurativă.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulţi

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.

Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecţiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulţi

Unitatea sanitară: *Data:*

Nume pacient: *Diagnostic:*
Semnătura pacient: *Nume şi parafa medic:*
Adresa: *Scor:*

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

*1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

*2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

*3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

*4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

*5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

*6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

*7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?*
Da/Nu Nerelevant

*Dacă **"nu"** în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?*
Mult/Puţin/Deloc

*8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

*9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

*10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?*
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:
Data: *Scor:*
Nume: *Vârsta:*
Nume părinţi: *Nume şi parafa medic*
Adresa: *Diagnostic:*

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

*1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?*

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

*10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?*

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa Nr. 2

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

*Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.*

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	*Medic: (completaţi cu majuscule)*
NUME	*NUME.....*
PRENUME	*PRENUME.....*
Semnătura pacient:	*Semnătura şi parafa medic:*
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa Nr. 3

Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

***Copilul** .....,*
***CNP** copil: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐*
***Subsemnaţii** .....,*
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)
(facultativ)
.....

Semnătura şi parafa medicului"

Anexa Nr. 4

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT
Nume ..... *Prenume .....*
Data naşterii: |_|_|_|_|_|_|_|_| *CNP:*
|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Adresa .....
.....
Telefon .....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: *Semnătura:*

I. CO-MORBIDITĂŢI:
*Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)*

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă |_| oral |_| insulină |_|			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale |_| - generale |_|			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC H.S.(se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)
*Certificat de diagnostic de **H.S.**: anul _ _ _ _ luna _ _*
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doza)
(în cazul intervenţiilor chirurgicale se vor trece doar nr. şi anul acestora)

Medicament/ Intervenţii chirurgicale	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţa etc.)

) termenele de "reacţii adverse" se refera la **reacţii adverse majore, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie şi nu justifica întreruperea/modificarea terapiei.*

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE (topice, intervenţii chirurgicale) PENTRU H.S.:

Medicament	Doză	Data începerii	Observaţii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICĂ:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	*Precedent*	*Actual*
Stadializare Hurley			
HiSCR			
IHS4			
Scor DLQI *(se vor anexa formulare semnate de pacient şi semnate şi parafate de medicul dermatolog curant)*			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 60 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	***Data***	***Rezultat***	***Valori normale***
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliţi (Na^+, K^+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:

INIŢIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

CONTINUARE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

	Interval	*Administrare a datelor*	*Doza*	*Mod administrare*
1	*Vizita iniţială*	*zz/ll/a*		
2	*Vizita de evaluare*	*zz/ll/a*		

IX. REACŢII ADVERSE *(RA) legat de terapia H.S. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):*

.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:

Bună ☐ *Necorespunzătoare* ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. ***Datele se introduc obligatoriu*** *în Registrul* ***Naţional de H.S. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de H.S..şi a unui pacient care are terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultaţie, reţeta etc) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.***

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru siguranţă, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa Nr. 5

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adolescent cu vârsta între 12 - 17 ani cu H.S. forma moderat-severă, aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume ..... *Prenume .....*

Data naşterii: ☐☐☐☐☐☐☐☐ *CNP:* ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Adresa .....

.....

.....

Telefon aparţinător legal .....

Medic curant dermatolog:

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: *Semnătura:*

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la ***fiecare rubrică****, iar dacă răspunsul este* ***DA****, furnizaţi detalii)*

	DA/NU	*Data diagnostic (lună/an)*	*Tratament actual*
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC H.S. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de H.S. : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doza)

(în cazul intervenţiilor chirurgicale se vor trece doar nr. şi anul acestora)

Medicament	*Doză*	*Data începerii*	*Data opririi*	*Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţa etc.)*

) termenele de "reacţii adverse" se refera la **reacţii adverse majore, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie şi nu justifica întreruperea/modificarea terapiei.*

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	*Doza actuală*	*Din data de:*	*Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU*

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU (topice, intervenţii chirurgicale) PENTRU H.S.:

Medicament	*Doză*	*Date începerii*	*Observaţii (motivul introducerii)*

VI. EVALUAREA CLINICĂ:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	*Precedent*	*Actual*
Stadializare Hurley			
HiSCR			
IHS4			
***Scor cDLQI** (se vor anexa formulare semnate de părinte/tutore legal şi semnate şi parafate de medicul dermatolog curant)*			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 60 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	*Data*	*Rezultat*	*Valori normale*
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliţi (Na^+, K^+)			

TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIŢIERE ☐
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....
CONTINUARE ☐
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

	Interval	*Administrare a datelor*	*Doza*	*Mod administrare*
1	*Vizita iniţială*	*zz/ll/a*		
2	*Vizita de evaluare*	*zz/ll/a*		

IX. REACŢII ADVERSE *(RA) legat de terapia H.S. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):*

.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:
Bună ☐ *Necorespunzătoare* ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. ***Datele se introduc obligatoriu*** *în Registrul* ***Naţional de H.S. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de H.S. şi a unui pacient care are terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultaţie, reţeta etc) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.***
Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare de siguranţă, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa Nr. 6

Scorul de severitate IHS4
a. Nr. noduli - se înmulţesc cu 1
b. Nr. abcese - se înmulţesc cu 2
c. Nr.fistule care drenează - se înmulţesc cu 3
Scor IHS4 se obţine prin suma celor trei rezultate
Interpretare scor:
• formă uşoară ≤ 3
• formă moderată 4 - 10
• formă severă ≥ 10

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 372 cod (L04AB04): DCI ADALIMUMABUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere
Substanţa activă adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o ţintă specifică.Ţinta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) şi este prezentă în concentraţii mari în bolile inflamatorii. Prin legarea de la TNFα, adalimumab scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.
Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administraţi local sau sistemic au fost consideraţi prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi şi pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat, Azatioprină, Mycofenolat şi Ciclosporină.Tratamentul cu medicaţie biologică ca factor de necroză tumorală (TNFα) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamaţia uveală nu poate fi controlată cu medicaţie de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF-α s-au evidenţiat în umoarea apoasă a pacienţilor cu uveită activă.
Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administraţi local sau sistemic au fost consideraţi prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi şi pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat , Azatioprină, Mycofenolat şi Ciclosporină.Tratamentul cu medicaţie biologică ca factor de necroză tumorală (TNFα) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamaţia uveală nu poate fi controlată cu medicaţie de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF-α s-au evidenţiat în umoarea apoasă a pacienţilor cu uveită activă.
I. Indicaţia terapeutică
• Tratamentul uveitei non-infecţioase, intermediare, posterioare şi panuveitei la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
• La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
• La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.
II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament
1. Criterii de includere în tratament
- Pacienţi adulţi diagnosticaţi cu uveite non-infecţioase, intermediare, posterioare sau care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
- Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.
2. Criterii de excludere
- Pacienţi adulţi cu infecţii actuale active, netratate (ex.hepatită B şi C)
- Pacienţi adulţi cu tuberculoză netratată
III. Tratament
Screeningul *necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice*
1. Tuberculoza
Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu uveita de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologie mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de

tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu adalimumab să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Adulţi cu uveită non-infecţioasă

***Doza** uzuală pentru adulţii cu uveită non-infecţioasă este o doză iniţială de 80 mg (sub formă de două injecţii într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială.*

La pacienţii cu uveită non-infecţioasă, în timpul utilizării adalimumab, se continua tratamentul cu corticosteroizi şi/sau cu alte medicamente (Metrotexat) care influenţează sistemul imunitar. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la iniţierea tratamentului cu adalimumab. Adalimumabul poate fi de asemenea administrat în monoterapie, dar experienţa legată de iniţiere în monoterapie este limitată.

Mod de administrare

Utilizare subcutanată (coapsă sau abdomen).

Perioada de tratament

Tratamentul cu adalimumab se continuă atât timp cât pacientul obţine beneficii clinice.

Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de adalimumab. Lista reacţiilor adverse se poate consulta în RCP-ul produsului.

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

- Tuberculoză activă (vezi pct IV Tratament-Screening) sau alte infecţii severe cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste.

- Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA)

- Simptome ale unei infecţii, de exemplu febra, plăgi, senzaţie de oboseală, probleme dentare.(până la vindecare)

- Hepatita tip B netratată (tratamentul cu adalimumab poate reactiva infecţia cu VHB la pacienţii purtători ai acestui virus-vezi pct IV Tratament - Screening)

- Afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Sarcina

Pe perioada tratamentului, pacientelor li se vor recomanda utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare prevenirii sarcinii şi continuarea utilizării lor pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu adalimumab.

Pacientele gravide sau care intenţionează să aibă un copil, se vor adresa medicului curant pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.

Adalimumab poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.

Alăptarea

Adalimumab poate fi utilizat în timpul alăptării.

Dacă pacienta a primit adalimumab în timpul sarcinii, copilul ei poate avea un risc mai mare să dezvolte o infecţie timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab utilizată în timpul sarcinii. Este important anunţarea medicului copilului şi altor profesionişti din domeniul sănătăţii că pacienta a utilizat adalimumab în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor:

Adalimumab poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrare poate să apară senzaţia de vertij şi tulburări de vedere.

Intervenţii chirurgicale sau dentare

În cazul necesităţii unor intervenţii chirurgicale sau dentare, medicul curant va putea stopa temporar tratamentul cu adalimumab.

Boala demielinizantă

În rare cazuri, tratamentul cu adalimumab a coincis cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boala demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boala demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré.

Dacă pacientul a fost diagnosticat cu o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul prescriptor va decide dacă va iniţia sau continua tratamentul cu adalimumab. Apariţia unor simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului trebuie semnalate medicului curant.

Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu adalimumab, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

Vaccinare

Anumite vaccinuri conţin viruşi sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu adalimumab.Trebuie anunţat medicul curant înainte de administrarea oricărui vaccin.

Insuficienţa cardiacă

Dacă pacientul este diagnosticat cu insuficienţă cardiacă uşoară şi este tratat cu adalimumab, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul curant cardiolog. Este importantă comunicarea medicului prescriptor dacă pacientul suferă de o afecţiune cardiacă gravă.Trebuie anunţat medicul prescriptor în cazul apariţiei de simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dispnee, edem al membrelor inferioare)

Vârsta peste 65 de ani

Pacienţii care au mai mult de 65 ani şi utilizează adalimumab sunt mai susceptibili la infecţii. Este important raportarea la medicul prescriptor a simptomelor de infecţie cum sunt: febra, răni, oboseală sau probleme dentare.

Călătorie/infecţie recidivantă

Trebuie raportat medicului prescriptor dacă pacientul tratat cu adalimumab locuieşte sau călătoreşte în zonele endemice pentru infecţiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.

Trebuie declarate medicului prescriptor antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii în cazul pacienţilor trataţi cu adalimumab.

Cancer

*Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la adulţii trataţi cu adalimumab.Utilizarea **ADALIMUMABUM** poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer.*

În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienţii care utilizează adalimumab.

Sindrom asemănător lupusului

În cazuri rare, tratamentul cu adalimumab poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Dacă apar simptome cum sunt erupţie cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală trebuie raportate medicului prescriptor.

IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea tratamentului se face prin examenul acuităţii vizuale, examenul biomicroscopic al polului anterior şi posterior al globului ocular, urmărind prezenţa, regresia sau absenţa semnelor inflamatorii uveale la fiecare 2 săptămâni după administrarea medicamentului.

Criterii de continuare a tratamentului

Continuarea tratamentului se va face atât timp cât persistă fenomenele inflamatorii uveale.

Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea tratamentului cu adalimumab se va face în următoarele situaţii:

- Remisia uveitei sau uveită inactivă

Remisia uveitei se defineşte când după întreruperea tratamentului pe o perioadă de 3 luni nu există semne inflamatorii uveale.

Uveita inactivă este când pe o perioadă de 3 luni în timpul tratamentului sistemic imunomodulator, incluzând cortico-steroizii şi Adalimumab, nu există semne inflamatorii uveale.

- Când nu există răspuns la tratament (persistenţa fenomenelor inflamatorii uveale).

- Recidiva inflamaţiei este definită ca o inflamaţie activă după o inactivitate de cel puţin 3 luni, fără a include edemul macular cistoid

- Apariţia efectelor adverse subiective (ex, cefalee, dureri musculare, prurit) sau complicaţiilor (infecţioase), malignitate (cancer mamar, renal, melanom), boli demielinizante, leucemie.

- Necomplianţa sau retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.

V. Prescriptori

Medici din specialitatea oftalmologie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 373 cod (L04AC19): DCI SATRALIZUMABUM*)

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere

Tulburarea din spectrului neuromielitei optice (TSNMO) este boală autoimună inflamatorie rară şi severă a sistemului nervos central (SNC) care a fost identificată ca o entitate clinică distinctă de scleroza multiplă odată cu descoperirea anticorpilor anti aquaporină-4 de tip imunoglobuline G (AQP4-IgG).

În prezent, pentru diagnosticul TSNMO, sunt utilizate Criteriile de diagnostic internaţionale bazate pe consens din 2015 (Wingerchuk DM, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89).

Tabel 1. Criterii de diagnostic internaţionale bazate pe consens din 2015 pentru TSNMO.

Criteriile de diagnostic pentru TSNMO la adulţi
Criterii de diagnostic pentru TSNMO cu AQP4-IgG *1. Cel puţin 1 caracteristică clinică de bază* *2. Test pozitiv pentru AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecţie disponibilă* *3. Excluderea diagnosticelor alternative*
Criterii de diagnostic pentru TSNMO fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut al AQP4-IgG *1. Cel puţin 2 caracteristici clinice de bază dezvoltate în urma ≥ 1 recurenţă clinică şi care îndeplinesc următoarele cerinţe:* *a. Cel puţina 1 dintre caracteristicile clinice de bază trebuie să fie: nevrită optică, mielită acută cu mielită transversă longitudinală extensiva (MTLE), sau sindrom de area postrema* *b. Diseminare în spaţiu (≥ 2 caracteristici clinice de bază)* *c. Îndeplinirea, după caz, a cerinţelor imagistice prin rezonanţă magnetică (IRM) suplimentare* *2. Test negativ pentru detectarea AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecţie disponibilă, sau testare nedisponibilă*
Caracteristici clinice de bază *1. Nevrită optică* *2. Mielită acută* *3. Sindrom de area postrema: episoade, altfel inexplicabile, de singultus sau greţuri şi vărsături* *4. Sindrom acut de trunchi cerebral* *5. Narcolepsie simptomatică sau sindrom clinic diencefalic acut cu leziuni IRM la nivelul diencefalului tipice pentru TSNMO* *6. Sindrom cerebral simptomatic cu leziuni cerebrale tipice pentru TSNMO*
Cerinţe imagistice prin rezonanţă magnetică suplimentare pentru NMOSD fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut pentru AQP4-IgG *1. Nevrită optică acută: cerinţe IRM cerebral:* *a. Aspect normal sau doar leziuni nespecifice la nivelul substanţei albe, SAU* *b. Leziune în hipersemnal T2 la nivelul nervului optic sau leziune captantă de gadolinium în secvenţa T1 care afectează > 1/2 din lungimea nervului optic sau implică chiasma optică* *2. Mielită acută: necesită asocierea unei leziuni IRM intramedulare care se extinde pe ≥ 3 segmente învecinate (MTLE) sau atrofie medulară care afectează ≥ 3 segmente învecinate la pacienţi cu istoric sugestiv pentru mielită acută* *3. Sindrom de area postrema: necesită asocierea leziunilor la nivelul porţiunii dorsale a bulbului/ area postrema* *4. Sindrom acut de trunchi cerebral: necesită asocierea leziunilor periependimale la nivelul trunchiului cerebral.*

Fără un tratament adecvat, pacienţii cu TSNMO pot dezvolta de-a lungul timpului o dizabilitate semnificativă din cauza recurenţelor şi a recuperării insuficiente după atacurile severe de boală. În prezent, nu există un tratament curativ cunoscut pentru TSNMO; prin urmare, principalele obiective ale terapiei sunt tratamentul rapid şi eficient al recurenţelor acute şi prevenirea recurenţelor viitoare prin iniţierea imunoterapiei de îndată ce se stabileşte un diagnostic cert de TSNMO.

Standardul de îngrijire pentru recurenţele acute atât în TSNMO cu AQP4-IgG, cât şi în TSNMO fără AQP4-IgG, sunt glucocorticoizii în doză mare şi terapia de afereză.

Al doilea obiectiv principal al terapiei TSNMO este de a preveni alte recurenţe. În TSNMO dizabilitatea rezultă în principal din recuperarea slabă şi incompletă după recurenţele clinice. TSNMO cu AQP4-IgG are o evoluţie cu recurenţe în majoritatea cazurilor, pacienţii având un risc crescut de a dezvolta noi recurenţe în special în anul următor debutului sau a oricărei recurenţe ulterioare. Factorii de risc pentru recurenţe şi dizabilitate în TSNMO cu AQP4-IgG includ vârsta de debut, sexul, etnia, fenotipul atacului de debut şi tratamentul.

Deoarece fiecare recurenţă se poate asocia cu dizabilitate permanentă şi poate avea un impact negativ asupra calităţii vieţii, iniţierea timpurie a imunoterapiei este crucială pentru a preveni recurenţe clinice ulterioare şi pentru a evita sechelele neurologice pe termen lung.

I. Indicaţie terapeutică

Satralizumab-ul este indicat în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG).

II. Criterii pentru includere în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani.
- Diagnostic de certitudine de TSNMO.
- Pacienţi seropozitivi la anticorpii AQP4-IgG.
- Cel puţin o recădere sau un prim episod în ultimele 12 luni.
- EDSS de la 0 la 6,5 inclusiv.
- Test de sarcină negativ în cazul pacientelor de sex feminin.

2. Criterii de excludere

- Lipsa criteriilor de certitudine pentru diagnosticului de TSNMO.
- Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:
• afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunosupresoare, infecţie HIV.
- Infecţie activă cu virusul hepatitei B.
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, antivirus varicelo-zosterian).
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog).
- Alergie la satralizumab, sau oricare dintre excipienţi.
- Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice:
• Sarcina în evoluţie;
• Alăptarea;
• Sarcină planificată în viitorul apropiat.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul.
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
- Vârsta sub 12 ani.

Investigaţii necesare înainte de iniţierea tratamentului cu satralizumab:

- Evaluarea funcţiei hepatice
- Panel pentru hepatite (Atc. anti HBc, Atc. anti HBs, Ag. HBs, Atc. Anti HCV)
- Hemoleucogramă
- Screening pentru tuberculoză
- Nivelul seric de imunoglobuline, în cazul pacienţilor care s-au aflat pe alte imunoterapii.

Vaccinuri recomandate înainte de iniţierea tratamentului cu satralizumab:

- Vaccinurile vii sau atenuate nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu satralizumab, deoarece siguranţa clinică nu a fost stabilită.
- Administraţi toate vaccinurile conform ghidurilor de imunizare, cu cel puţin 4 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu satralizumab pentru vaccinuri vii sau vii atenuate şi, cu cel puţin 2 săptămâni înainte în cazul vaccinurilor inactive.

III. Tratament

Tratamentul trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic neurolog cu experienţă în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar..

Doze

Satralizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi orali (CO), azatioprină (AZA) sau micofenolat de mofetil (MMF).

La pacienţii adolescenţi cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg doza este aceeaşi ca cea de la pacienţii adulţi.

Dozele de încărcare

Doza de încărcare recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 şi a treia doză în săptămâna 4).

Dozele de întreţinere

Doza de întreţinere recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni.

Mod de administrare

Satralizumab 120 mg se administrează prin injectare s.c. cu ajutorul unei seringi preumplute (SPU) unidză. Trebuie administrat întregul conţinut (1 ml) al SPU.

Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie, evitându-se administrarea injecţiilor în aluniţe, cicatrice sau zone în care pielea este sensibilă, învineţită, înroşită, îndurată sau prezintă imperfecţiuni. Prima injecţie se va efectua sub supravegherea unui profesionist calificat din domeniul sănătăţii.

Durata tratamentului

Satralizumab este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Monitorizarea şi decizia de continuare a tratamentului cu satralizumab se va desfăşura sub supravegherea unui medic neurolog cu experienţă în tratamentul TSNMO din centrul universitar care a iniţiat tratamentul.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Omiterea dozei de încărcare:

A doua doză - această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar a treia doză de încărcare şi finală 2 săptămâni mai târziu.

A treia doză - această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar prima doză de întreţinere 4 săptămâni mai târziu.

Ultima doză de întreţinere a fost administrată la mai puţin de 8 săptămâni - după luarea dozei omise sau administrate cu întârziere, programul de administrare trebuie reluat la intervale de 4 săptămâni.

Ultima doză de întreţinere a fost administrată la 8 până la cel mult 12 săptămâni - doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 şi, apoi la intervale de 4 săptămâni

Ultima doză de întreţinere a fost administrate la 12 săptămâni sau după un interval mai lung - doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 şi 4, şi, apoi la intervale de 4 săptămâni

Recomandări privind modificarea dozei în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice

În cazul în care creşterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat transaminazei (AST) depăşeşte de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt şi nu se recomandă reiniţierea.

Dacă se înregistrează o creştere a ALT sau ALT de > 5 ori LSVN care nu este asociată cu nicio creştere a bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul poate fi reluat cu o doză de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la intervale de patru săptămâni, în momentul în care valorile ALT şi AST au revenit la normal şi pe baza evaluării riscurilor şi beneficiilor pentru pacient.

Dacă se ia decizia de reîncepere a tratamentului, parametrii hepatici vor fi atent monitorizaţi şi dacă se observă orice creştere ulterioară a valorilor AST/ALT şi/sau ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt şi nu se recomandă reiniţierea.

Tabel 2: Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului după creşterea enzimelor hepatice

Ultima doză administrată	*Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului*
La mai puţin de 12 săptămâni	*Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată la intervale de 4 săptămâni.*
La 12 săptămâni sau după un interval mai lung	*Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată în săptămânile 0*, 2, 4 şi, apoi la intervale de 4 săptămâni.*

Recomandări privind modificarea dozei în cazul neutropeniei

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 10^3/µl şi confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 10^3/µl.

Recomandări privind modificarea dozei în caz de scădere a numărului de trombocite

Dacă numărul trombocitelor scade sub 75 x 10^3/µl, iar scăderea este confirmată prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite este ≥ 75 x 10^3/µl.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi

Dozele pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg, sunt similare cu cele utilizate la pacienţii adulţi.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficienţă renală

Siguranţa şi eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienţi cu insuficienţă renală.

Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (histidine, acid aspartic, arginină, poloxamer 188)

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele şi numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenţie.

Infecţii

La pacienţii trataţi cu satralizumab, se recomandă o atenţie sporită în vederea detectării şi diagnosticării la timp a infecţiilor.

Administrarea satralizumab trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active până când infecţia este controlată.

Vaccinări

Vaccinurile cu virus viu şi viu-atenuat nu trebuie administrate concomitent cu satralizumab deoarece siguranţa clinică a utilizării lor concomitente nu a fost stabilită. Intervalul de timp dintre administrarea vaccinurilor cu virus viu şi tratamentul cu satralizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale privind medicamentele imunomodulatoare sau imunosupresoare (minim 4 săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu satralizumab).

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele vaccinării la pacienţi trataţi cu satralizumab.

Vaccinurile inactive ar trebui administrate cu minim 2 săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu satralizumab.

Enzime hepatice

La administrarea tratamentului cu satralizumab au fost observate creşteri uşoare şi moderate ale transaminazelor hepatice, însă majoritatea creşterilor au fost mai mici de 5 ori LSVN.

Valorile ALT şi AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Tratamentul cu satralizumab trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ALT sau AST > 5 ori LSVN.

Numărul de neutrofile

După tratamentul cu satralizumab, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile.

Numărul de neutrofile trebuie monitorizat la 4 şi la 8 săptămâni după începutul tratamentului şi ulterior, după cum este indicaţia clinică.

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 10^3/µl şi confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 10^3/µl.

IV. Monitorizarea tratamentului/ criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea tratamentului se va efectua de către un medic neurolog cu experienţă în tratamentul TSNMO din centrul universitar unde s-a iniţiat tratamentul.

Valorile ALT, AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la interval de 3, 6 şi 12 luni de la iniţierea tratamentului şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Evaluarea eficacităţii terapeutice se face prin:

- examen neurologic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);

- evaluarea scorului EDSS o data la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);

- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinic;

- examen IRM cerebral şi cervico-dorsal anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale).

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii moleculei (minim 3 luni de la ultima doză administrară).

- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura de întrerupere a tratamentului trebuie iniţiată imediat.

- În cazul în care creşterea ALT sau AST depăşeşte de 5 ori LSVN şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt şi nu se recomandă reiniţierea.

- Eşecul tratamentului - are următoarele semne:

• Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei;

• Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;

• Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;

• Reacţii adverse severe.

VI. Prescriptori

Medicii din specialitatea neurologie şi neurologie pediatrică cu experienţă în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar.

Continuarea tratamentului poate fi făcută şi de către medicii din specialitatea neurologie, neurologie pediatrica sau pediatrie din raza administrativ teritoriala a pacientului, în dozele şi pe durata menţionată în scrisoarea medicală.

Anexa Nr. 2

Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecţiuni/grup de afecţiuni

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
1	AE01E	DIABET ZAHARAT
2	B008D	PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR
3	B013K	MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE
4	BD01D	HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND
5	C005I	SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ
6	CI01I-HTP	HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT
7	H005E	ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM
8	H006C	TUMORI NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ
9	J05AP	HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)
10	L002G	SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

11	L04AA26-51	LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**[1], ANIFROLUMABUM**[1]
12	L014AE	FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ
13	L022B	EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ
14	L034K	BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ
15	L039M	*ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1, ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1*
16	L040M	ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[1], IXEKIZUMABUM**[1], GUSELKUMABUM**[1Ω] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**[1Ω], UPADACITINIB**[1], APREMILASTUM**[1Ω]
17	L041M	SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ŞI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[1], IXEKIZUMABUM**[1Ω] ŞI SINTETICI ŢINTIŢI: UPADACITINIBUM**[1Ω]
18	L043M	POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], CERTOLIZUMABUM**[1], RITUXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**[1], ABATACEPTUM**[1] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIBUM**[1], TOFACITINIBUM**[1], UPADACITINIBUM**[1], FILGOTINIBUM**[1]
19	L044L	PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ
20	LB01B	HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB
21	M003M	OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM**; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM (Prolia)**; TERIPARATIDUM** (original şi biosimilar)
22	N025G	DUREREA NEUROPATĂ
23	N030C	DUREREA CRONICĂ DIN CANCER
24	NG01G	TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI
25	R03DX05-UCS	URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ
26	A10BK01-03	INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRACŢIE DE EJECŢIE REDUSĂ
27	D11AH-L04AA	DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM**1Ω ŞI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω
28	B01AE-B01AF	ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT

Introducere:

Diabetul zaharat (DZ) se defineşte ca un grup de tulburări metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, rezultate din deficienţa în insulinosecreţie, insulinorezistenţă sau ambele şi care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (după definiţia OMS-1999).

Diabetul este o condiţie definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie şi neuropatie). Acesta este asociat cu speranţa de viaţă redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicaţiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicaţii macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral şi boli vasculare periferice), şi diminuarea calităţii vieţii (după definiţia WHO/IDF 2012).

Screening-ul diabetului şi prediabetului la adulţii asimptomatici

• Testarea trebuie luată în considerare la adulţi supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m^2) care au unul sau mai mulţi dintre următorii factori de risc:

• Rudă de gradul I cu diabet
• Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american)
• Istoric de boală cardiovasculară
• Hipertensiune arterială (≥ 140/90 mmHg sau pe terapie pentru hipertensiune)
• Nivelul de colesterol HDL < 35 mg/dL şi/sau un nivel de trigliceride > 250 mg/dL
• Femeile cu sindrom de ovar polichistic
• Sedentarismul
• Alte afecţiuni clinice asociate cu rezistenţa la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans)
• Pacienţii cu prediabet (A1C = 5.7 - 6.4%, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranţei la glucoză) trebuie testaţi anual.
• Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestaţional sau care au născut feţi cu greutatea la naştere > 4000 g.

• Pentru toţi pacienţii, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45 de ani.
• Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcţie de rezultatele iniţiale şi de starea riscului.

Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)

Figura 1.

În absenţa simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală),

rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată.(figura 1). Adaptat şi modificat după [1], [2].

Criterii de diagnostic pentru prediabet

Figura 2. Criterii de diagnostic pentru prediabet. Adaptat şi modificat după [1], [2].

Depistarea şi diagnosticul diabetului zaharat gestaţional (DZG)

• Screeningul DZG se recomandă în săptămânile 24 - 28 de sarcină la femeile însărcinate necunoscute anterior cu diabet

• Se recomandă evaluarea femeilor diagnosticate cu DZG, pentru diabet persistent la 6 - 12 săptămâni postpartum, utilizând TTGO şi criterii de diagnosticare pentru populaţia generală

• Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieţii pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puţin o dată la 3 ani

• Se recomandă screeningul DZ tip 2 nediagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criterii de diagnosticare pentru populaţia generală

• Pentru diagnosticul DZG se efectuează TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun şi la 1 şi 2 h, în perioada 24 - 28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet

• TTGO trebuie efectuat dimineaţa, după un repaus alimentar de cel puţin 8 ore.

• Diagnosticul de diabet gestaţional se face atunci când oricare dintre următoarele valori plasmatice ale glicemiei sunt mai mari sau egale cu:

• Glicemie a jeun: 92 mg/dL

• Glicemie la 1 h în cursul TTGO: 180 mg/dL

• Glicemie la 2 h în cursul TTGO: 153 mg/dL

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)

1. **Diabet zaharat tip 1** (distrugerea celulelor β, care induce deficit absolut de insulină)

• Autoimun (90% din cazuri)

• Idiopatic (10% din cazuri)

2. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv şi rezistenţă la insulină)

3. **Diabet zaharat gestaţional** (diabet diagnosticat în intervalul 24 - 28 săptămâni de sarcină).

4. **Tipuri specifice de diabet** - diabet secundar.

• **Defecte genetice ale funcţiei celulelor β** (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)

• **Defecte genetice ale acţiunii insulinei** (rezistenţă la insulină de tip A, etc.)

• **Afecţiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplazie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)

• **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)

• **Indus de medicamente/substanţe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)

• **Infecţii** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)

• Forme neobişnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulinic, sindromul "Omuli rigid"), etc.

• Alte **sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klineffelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ŞI STADIALĂ A DIABETULUI

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficienţă beta-celulară severă, ca urmare a distrucţiei autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficienţa beta-celulară progresivă, rezistenţă la insulină şi creşterea producţiei hepatice de glucoză. Diferitele modalităţi terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât şi heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părţi diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)

Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat. Adaptat şi modificat după [1], [2].

La nivel mondial, populaţia se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viaţă, îmbătrânirii populaţiei, urbanizării, care au drept consecinţe modificări ale alimentaţiei, adoptarea unui stil de viaţă sedentar şi dezvoltarea obezităţii. Prevalenţa DZ diferă semnificativ în funcţie de populaţia studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic şi stilul de viaţă. Predicţiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare şi conform aprecierilor ADA, prevalenţa DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalenţa DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul şi criteriile de tratament conform ghidurilor internaţionale, validate de date clinice recente, precum şi de practica medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat şi a complicaţiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 şi pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce priveşte managementul diabetului zaharat.[2]

Protocolul stabileşte modalităţi generale de abordare terapeutică (farmacologice şi nefarmacologice) în DZ

nou descoperit, precum şi pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Ţintele terapeutice sunt cele menţionate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] şi EASD[3].

Ţintele terapeutice vor fi adaptate în funcţie de speranţa de viaţă, de comorbidităţi, de dorinţa şi posibilităţile pacientului de automonitorizare şi control şi vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic şi controlul ponderal.

Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate

Managementul hiperglicemiei la pacienţii cu DZ este evaluat prin:

• Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienţii care au un control glicemic optim şi stabil şi la interval de 3 luni la pacienţii la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienţii la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].

• **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicaţiei de către pacienţi, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopţii.

• **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din ţesutul interstiţial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacităţii şi siguranţei (frecvenţa şi severitatea hipoglicemiilor) tratamentului insulinic.

ADA
HbA1c: < 7,0%*) Glicemie capilară preprandială: 90 - 130 mg/dl*) Glicemie capilară postprandială†): < 180 mg/dl *) Obiectivele trebuie individualizate. †) Determinarea glicemiei postprandiale trebuie făcută la 1 - 2 ore după începutul mesei.

Obiectivele glicemice individuale. Adaptat şi modificat după [2], [3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcţie de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezenţa şi severitatea complicaţiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităţilor, de speranţa de viaţă şi de aderenţa şi complianţa pacienţilor la tratament şi automonitorizare glicemică.

Tratamentul nefarmacologic

Scop: modificarea stilului de viaţă.

Se bazează pe educaţie medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutriţională) şi activitatea fizică.

Tratamentul nefarmacologic este menţinut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, în mod excepţional, ca unică modalitate terapeutică, şi doar în condiţiile unei monitorizări atente a evoluţiei bolii, la unii pacienţi cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienţii la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating ţintele terapeutice şi acestea sunt ulterior menţinute).

Tratamentul farmacologic include terapia non-insulinică şi insulinoterapia. (figura 4, tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale şi terapii injectabile cu agonişti de receptori de glucagon-like peptide-1-AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 şi unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie
- În terapie combinată (dublă şi triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicaţie absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ şi DZ gestaţional

Figura 4. Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2], [3].

Beneficiile şi limitările terapiei antidiabetice

Clasă terapeutică	Eficacitate glicemică	Efecte cardiovasculare	Risc de hipoglicemie	Efect pe greutate	Reacţii adverse/ Contraindicaţii	Cale de administrare
Biguanide Metformin	Mare Glicemie bazală	Potenţial beneficiu în BCV aterosclerotică	Neutru	Neutru/ Uşoară scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, diaree) Deficit de Vitamina B12 Acidoză lactică (rară) Contraindicat în insuficienţa hepatică	Oral
Inhibitori de SGLT-2 Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin	Intermediară Glicemie postprandială	Beneficiu în insuficienţa cardiacă şi BCV aterosclerotică Reduce progresia BCR	Neutru	Scădere ponderală	Risc de cetoacidoză diabetică Infecţii genitourinare Risc de hipovolemie Hipotensiune Risc de gangrenă Fournie	Oral

					Risc de fracturi şi amputaţii (canagliflozin) ↑LDL-Colesterol	
Agonişti de receptor/ analogi de GLP-1 Exenatid cu eliberare prelungită Dulaglutid Liraglutid Lixisenatid Semaglutid	Mare Glicemie postprandială	Neutru: Lixisenatid	Neutru	Scădere ponderală	Risc de neoplasm medular tiroidian (liraglutid, dulaglutid, exenatid) Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, vărsături, diaree) Posibile reacţii la locul de injectare ? Pancreatită acută	Injectabil s.c/Oral (Semaglutide)
Inhibitori de DPP-4 Sitagliptin Saxagliptin Linagliptin Vildagliptin	Intermediară Glicemie postprandială	Risc potenţial pentru insuficienţă cardiacă: Saxagliptin	Neutru	Neutru	Potenţial risc de pancreatită acută Dureri articulare	Oral
Inhibitori de alfa glucozidază Acarboză Miglitol Voglibose	Intermediară Glicemie postprandială		Neutru	Neutru	Efecte adverse gastrointestinale (flatulenţă, diaree)	Oral
Sulfonilureice Glibenclamid Gliclazid Glimepirid Gliquidona Glipizid	Mare Glicemie bazală şi postprandială		Risc crescut de hipoglicemie Glucagonul este ineficient în corecţia acestor hipoglicemii. Risc ↑: glibenclamid, glipizid GITS Risc ↓: gliclazid, glimepirid	Creştere ponderală	↓ Precondiţionarea ischemică cardiovasculară (Sulfonilureice din generaţia I) Contraindicate în insuficienţa hepatică	Oral
Glinide Repaglinide Nateglinide	Intermediară Glicemie postprandială		Moderat	Creştere ponderală	Contraindicat în insuficienţa hepatică	Oral
Insulină	Mare Glicemie bazală - insulină bazală Glicemie postprandială - insulină prandială		Crescut	Creştere ponderală	Hipoglicemie Lipodistrofia atrofică sau hipertrofică	Injectabil s.c/Inhalator
Analogi de Amylină Pramlintide	Mare Glicemie postprandială		Neutru	Scădere ponderală	Efecte adverse gastrointestinale (greaţă, vărsături)	Injectabil
Tiazolidindione Pioglitazona	Mare Glicemie postprandială	Beneficiu potenţial în BCV aterosclerotică	Neutru	Creştere ponderală (retenţie de fluide)	Edeme Insuficienţă cardiacă Fracturi Cancer vezical	Oral

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice şi insulina*).

*) Observaţie: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa şi/sau România.

1. Monoterapia

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin şi măsuri extinse de stil de viaţă (inclusiv gestionarea greutăţii şi exerciţii fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viaţă (reducerea greutăţii corporale, creşterea activităţii fizice la 30 - 45 de minute/zi) , şi reducerea conţinutului caloric al meselor în combinaţie cu tratamentul cu metformin.

Pentru a minimiza riscul reacţiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici şi crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficienţa tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la maxim 3 luni de la iniţierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opţiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agonişti PPAR-γ) (pioglitazonă) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienţii cu obezitate şi la cei ≥ cu risc crescut de hipoglicemie; agoniştii PPAR-γ nu trebuie utilizaţi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă; Decizia privind medicaţia anti-hiperglicemiantă utilizată ca monoterapie trebuie să ţină cont de existenţa recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obţin ţintele terapeutice, în condiţiile unei aderenţe şi complianţe bune la tratament şi regimul alimentar, se trece la terapie combinată.

2. Terapia combinată

Tratament combinat cu administrare orală sau terapie cu AR GLP-1

Dubla terapie:

În această etapă, alegerea tratamentului de asociere se va face luând în considerare dacă tratamentul anterior nu a produs efectele scontate şi anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc şi comorbidităţile, în primul rând afecţiunile cardiovasculare şi boala renală cronică:

A. La pacienţii **CU semne sugestive de risc înalt (vârsta ≥ 55 ani şi hipertrofie ventriculară stângă sau**

stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare > 50%) sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă) au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular şi cu beneficii renale dovedite.

Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 şi unii agonişti ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

La pacienţii cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară şi/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat - în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicaţii pentru utilizarea acestora, apoi agoniştii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecţie la nivel renal. (tabele 2, 3)

Fig. 4a Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR şi IC**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate siguranţă CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH
8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)
10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

B. La pacienţii **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovascular ă aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)**, alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate şi prioritizate sunt riscul de hipoglicemie, reducerea greutăţii corporale şi costul sau accesul la medicaţie şi în funcţie de care trebuie să se facă alegerea medicaţiei anti-hiperglicemiante asociată la metformin:

La pacienţii cu **risc crescut de hipoglicemie**, trebuie luată în considerare asocierea cu un inhibitor SGLT2, inhibitor DPP-4, agonist al receptorilor GLP-1 sau agonist PPAR-γ (Figura 4b).

Fig. 4b Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze incidenţa hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la

alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4

7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH

8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă

Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agoniştii receptorilor GLP-1 şi inhibitorii SGLT2 sunt de elecţie la pacienţii cu diabet zaharat şi obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).

Fig. 4c Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care este absolut **necesar să se minimizeze creşterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranţă CV similară cu iDPP-4

7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH

8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid

9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă

Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureicelor ca şi etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să ţină cont de potenţialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie şi de efectele asupra greutăţii (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus - Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ţine cont de diferenţele între reprezentanţii acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite şi Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glimepirida şi gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaţionale au ridicat îngrijorări, deşi constatările din recenziile sistematice recente nu au constatat nicio creştere a mortalităţii prin toate cauzele în comparaţie cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studiul ADVANCE) şi glimepirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educaţia pacientului şi folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generaţie nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauţie în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienţii mai în vârstă şi cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)

Fig. 4d Medicaţia hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) şi IC (insuficienţă cardiacă)** şi la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat şi modificat după [2].

Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informaţiile de prescriere există indicaţie pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ţine cont de faptul că informaţiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferenţe de la o regiune la alta şi în funcţie de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru iniţierea şi continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin şi dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC şi reducerea progresiei BCR în cadrul CVOT. Pentru canaglifozin sunt disponibile date privind obiectivul principal renal din studiul CREDENCE, iar pentru Dapaglifozin date privind obiectivul principal de tip insuficienţă cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranţă CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deşi este mai puţin studiată în privinţa efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin consideraţii clinice noi indiferent de medicaţia hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generaţie mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrate Siguranţă CV similară cu iDPP-4
7. Insulina degludec/glargin U300 < glargin U100/detemir < insulină NPH
8. Semaglutid > liraglutid > dulaglutid > exenatid > lixisenatid
9. Dacă nu există co-morbidităţi specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie şi evitarea

Creşterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidităţi corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice ţării şi regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracţie de ejecţie a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFEr = insuficienţă

Cardiacă cu fracţie de ejecţie redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindioną

Triplă terapie:

Este recomandată la pacienţii care nu ating ţintele glicemice individualizate prin dublă terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepţia contraindicaţiilor) şi alte două medicamente cu mecanisme de acţiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agonişti ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agonişti PPAR-γ şi sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).

În această etapă, alegerea medicaţiei de asociere trebuie să se bazeze pe aceleaşi premise ca şi în cazul dublei terapii şi să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemiante. (tabel 2, 3)

De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemiante) cu acţiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR-γ + agonist GLP-1) în combinaţiile permise de protocoalele în vigoare.

În cazul dublei şi triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemiante de tip combinaţii în doza fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creşterea complianţei şi aderenţei pacienţilor la tratament.

■: asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv

▒: asociere posibilă dar atenţie la reducerea dozei/precauţie la modificarea dozei

: asocieri posibile dar în baza protocolului de boală şi a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolului unui produs care reprezintă o combinaţie/asociere medicamentoasă în doză fixă)

: asociere medicamentoasă imposibilă şi nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate în vigoare.

Tabel 3. Terapia antidiabetică în funcţie de RFGe, adaptat şi modificat după [4]

= medicaţie permisă fără restricţii

= medicaţie permisă cu ajustarea dozei/precauţie,

= medicaţie nerecomandată

INSULINOTERAPIA

La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, tratamentul cu insulină este singura abordare terapeutică. Se recomandă terapia intensivă cu insulină cu injecţii multiple sau administrare subcutanată continuă (CSII), utilizând pen-uri (stilouri injectoare) sau pompe de insulină cuplate sau nu cu sisteme de monitorizare continuă a glucozei.

La pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 se preferă analogii de insulină datorită riscului mai scăzut de hipoglicemie.

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecţiune progresivă. Agravarea tulburărilor fiziopatologice subiacente, mai ales epuizarea celulelor beta-pancreatice, este urmată de nevoia de intensificare treptată a tratamentului, inclusiv iniţierea tratamentului cu insulină. Conform UKPDS, în momentul diagnosticului, pacienţii cu DZ tip 2 prezintă o reducere cu 50% a funcţiei beta-celulare. Ulterior, funcţia beta-celulară continuă să scadă progresiv cu o rată de aproximativ 4% pe an. În consecinţă, mai devreme sau mai târziu, un procent semnificativ al bolnavilor cu DZ tip 2 devin insulino-necesitanţi, mai ales dacă sunt utilizate medicamente insulino-secretagoge de tip sulfoniluree, în doze mari şi pe durata lungă de timp.

I. Indicaţii pentru iniţierea terapiei cu insulină în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- Diabet nou diagnosticat (cu opţiunea de a reveni la algoritmul de tratament fără insulină şi întreruperea terapiei cu insulină):
  - Glicemie ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) cu prezenţa simptomelor de hiperglicemie;
- Ineficienţa regimului terapeutic fără insulină (valoarea HbA1c depăşeşte valoarea ţintă, cu toate măsurile de intensificare a terapiei non-farmacologice)
- Stres metabolic acut: infecţii, abdomen acut, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, etc - necesar tranzitoriu de insulină
- Complicaţii acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcină şi lactaţie.

II. Indicaţii pentru schimbarea terapiei antihiperglicemiante (de la tratament cu medicamente antidiabetice orale cu sau fără asociere cu un agonist al receptorilor GLP-1) la o strategie combinată care include insulină dacă glicemia rămâne necontrolată:

- Hiperglicemie continuă confirmată la mai multe determinări (glicemii şi/sau HbA1c repetat peste ţintele stabilite individualizat); şi
- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potenţiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:
  - Erori în dietă;
  - Nivel redus de activitate fizică;
  - Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderenţă slabă);
  - Infecţii;
  - Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de iniţierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

III. Indicaţii pentru iniţierea terapiei cu insulină indiferent de nivelul glicemiei:

- Sarcină;
- Diabet autoimun latent al adultului (tip 1/LADA);
- Diabet asociat cu fibroză chistică;
- Cererea pacientului, din motive rezonabile.

La pacienţii supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.

IV. Indicaţii pentru terapia temporară cu insulină:

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecţii, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);
- Proceduri chirurgicale;
- AVC;
- Intervenţie coronariană percutanată (PCI);
- Sindrom coronarian acut;
- Altă afecţiune acută care necesită internare în secţia de terapie intensivă.

V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)

Figura 5: Intensificarea tratamentului injectabil. Adaptat şi modificat după [2].

1. Luaţi în considerare alegerea unui AR GLP-1 în funcţie de: preferinţa pacientului, reducerea HbA1c, efectul de scădere a greutăţii sau frecvenţa administrării injecţiilor. Dacă este prezentă BCV, luaţi în considerare un AR GLP-1 cu beneficiu CV dovedit.

FDC, combinaţie în doză fixă; AR GLP-1, agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului; FBG, nivel al glucozei în sânge, recoltat a jeun; FPG, nivel al glucozei în plasmă, recoltat a jeun; PPG, glicemie post-prandială

Tratamentul cu insulină bazală

Este recomandat ca primă modalitate de iniţiere a terapiei cu insulină la pacienţii cu DZ tip 2 sau unele tipuri specifice de DZ, la care terapiile anterioare nu permit atingerea şi menţinerea ţintelor glicemice individualizate.

Se recomandă insulină cu durată lungă de acţiune (NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acţiune) administrată injectabil o dată pe zi:

- hiperglicemie matinală - administrare seara; utilizarea analogilor cu durată lungă de acţiune reduce riscul de hipoglicemie nocturnă severă;
- hiperglicemie bazală şi pe timpul zilei - administrare dimineaţa (luaţi în considerare injecţii multiple cu insulină cu durată scurtă/rapidă de acţiune dacă se observă hiperglicemie post-prandială).

În cazuri selectate, când iniţierea terapiei cu insulină a fost mult întârziată, la pacienţi cu hiperglicemie severă şi HbA1c cu mult peste ţinta terapeutică, iniţierea terapiei cu insulină premixată sau terapia intensivă cu insulină trebuie considerată drept prima opţiune terapeutică, mai ales la pacienţii relativ tineri cu speranţă mare de viaţă. În prezent, nu există dovezi convingătoare pentru stabilirea superiorităţii eficacităţii şi siguranţei tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferinţele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza iniţială este 0,1 - 0,2 unităţi/kg sau 10 unităţi.

2. La pacienţii trataţi cu insulină, medicamentele antidiabetice orale şi terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicaţiilor aprobate şi în conformitate cu protocolul fiecărei molecule:

- Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toţi pacienţii, dacă este tolerat şi nu este contraindicat;
- În cazul pacienţilor supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin şi inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);
- În cazul pacienţilor cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfonilureе.

3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4 - 5 zile, cu creşterea treptată a dozei cu 2 - 4 unităţi în funcţie de rezultatele obţinute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.

4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este > 0,3 - 0,5 unităţi/kg, fără obţinerea controlului glicemic şi al greutăţii corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acţiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acţiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acţiune/analog de insulină cu acţiune rapidă administrat la 1 - 3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreţia de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină (> 100 unităţi), indicând rezistenţa la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenţei la insulină şi riscul de reacţii adverse.Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistenţă la insulină prin administrarea de insulină în perfuzie continuă subcutanată sau intravenoasă de pe o perioadă de 72 până la 96 de ore.

Tratamentul intensiv cu insulină

Tratamentul intensiv cu insulină are la bază principii similare în toate formele de diabet, cu injecţii zilnice multiple cu insulină sau prin CSII (pompa de insulină).

I. Principiile terapiei intensive cu insulină:

- Auto-monitorizare glicemică zilnică;
- Auto-ajustarea dozelor de insulină sau administrarea dozelor suplimentare de insulină în funcţie de valorile glicemiei, necesarul energetic şi activitatea fizică;
- Definirea exactă a valorilor ţintă ale glicemiei;
- Educaţia terapeutică şi nutriţională adecvată şi motivarea pacientului;
- Posibilitatea contactării rapide a echipei terapeutice;
- În diabetul zaharat de tip 2, CSII cu pompa de insulină nu este o abordare terapeutică de rutină.

II. Algoritmul tratamentului cu injecţii multiple cu insulină:

- Analogi de insulină cu durată scurtă de acţiune sau cu acţiune rapidă înainte de mese;

Şi

- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acţiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare şi/sau dimineaţa. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecţiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acţiune la momentul mesei.

III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experienţă în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1 şi alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

1. Indicaţii:

a. Necesar de insulină în doze mici (de ex., la copii);
b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;
c. Lipsa identificării hipoglicemiei;
d. Stil de viaţă dezordonat şi mese neregulate;
e. Hiperglicemie matinală;
f. Diabet zaharat pre-gestaţional dificil de controlat cu multiple injecţii cu insulină;
g. Preferinţa pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.

2. Contraindicaţii:

a. Nivel intelectual/educaţional scăzut al pacientului;
b. Complianţă redusă la tratament;
c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

Analogii de insulină

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este mai puţin fiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât şi datorită căii de administrare a insulinei (subcutanat). Astfel, toate preparatele de insulină umană presupun administrare preprandială de la minim cu 15 minute - 45 minute în funcţie de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează convenienţa şi complianţa la tratament, cu consecinţe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) şi câştigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obţinerii ţintelor glicemice.

Cu scopul depăşirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltaţi şi lansaţi analogii de insulină, care după profilul lor de acţiune sunt: rapizi (prandiali), bazali şi premixaţi (cu acţiune dublă).

Analogii de insulină cu acţiune rapidă (lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbţie mai rapidă, o concentraţie maximă crescută instalată rapid şi o durată de acţiune mai scurtă în comparaţie cu insulina rapidă umană.

Ca atare, oricare analog rapid trebuie administrat, în general, imediat înainte de masă, iar atunci când este necesar, administrarea poate fi imediat după masă.

De asemenea controlul glicemiei post-prandiale este îmbunătăţit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă şi nocturnă).

Analogii de insulină bazală (glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunţat de acţiune. Variabilitatea şi riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparaţie cu insulinele umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (atât în combinaţie cu ADO cât şi ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina detemir avantajul asupra câştigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât şi 2.

Analogii premixaţi de insulină, cu acţiune dublă conţin atât analogul rapid (lispro şi respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 şi respectiv 30% alături de insulina cu acţiune prelungită. Prezenţa analogului rapid (lispro şi respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentraţia maximă atinsă rapid, permiţând administrarea mai aproape de masă (între 0 şi 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acţiune de 24 de ore, mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Şi aceşti analogi premixaţi pot fi folosiţi atât în tipul 1 de diabet cât şi în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinaţie).

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulina

Iniţierea insulinoterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât şi cel tip 2 de face de către medicul diabetolog în urma deciziei acestuia, bazată pe evaluarea complexă a persoanei cu diabet zaharat.

Schimbarea tratamentului insulinic de la insulină umană la analog de insulină se face de către medicul diabetolog şi este recomandat a se realiza în următoarele situaţii:

1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obţinut, în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic) şi a unei complianţe crescute la tratament.
2. În condiţii de **variabilitate glicemică** crescută, documentată, în pofida unui stil de viaţă adecvat şi constant.
3. În caz de **hipoglicemii** recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viaţă adecvat (dietă, exerciţiu fizic).
4. **Stil de viaţă activ, neregulat:** copii, adolescenţi, adulţi care prin natura activităţii lor au acest stil de viaţă activ, neregulat.

Indicaţii specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaţionale speciale sau la anumite grupe de vârstă

1. Copii, adolescenţi: Aspart de la >/= 2 ani, Lispro, Glulizină, Glargină, Detemir de la >/= 6 ani, Lispro NPL >/= 12 ani, Degludec >/= 1 an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30 >/= 10 ani, Lispro 25, Lispro 50 >/= 12 ani
2. Sarcina: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL
3. Alăptare: Aspart, Lispro, Lispro 25, 50, Lispro NPL, Aspart 30

RECOMANDĂRI

1. Măsurarea glicemiei pentru a permite diagnosticul precoce de pre-diabet/diabet zaharat de tip 2 (DZ2) trebuie efectuată la toate persoanele cu vârsta > 45 de ani şi la persoanele mai tinere cu obezitate şi cel puţin un factor suplimentar de risc pentru diabet.
2. În săptămânile 24 - 28 de sarcină, femeile fără diagnostic anterior de diabet trebuie evaluate cu ajutorul testului de toleranţă orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestaţional.
3. Pacienţii cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viaţă sănătos (reducerea şi menţinerea greutăţii corporale, activitate fizică cel puţin 150 de minute pe săptămână) şi informaţii asupra eficacităţii metodelor de prevenire a diabetului zaharat.
4. La pacienţii cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC) ≥ 35 kg/m^2 şi cu vârsta < 60 de ani şi la femeile cu istoric de diabet zaharat gestaţional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariţiei diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viaţă.
5. La pacienţii cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei à jeun sau prin testul de toleranţă orală la glucoză (TTGO).
6. La pacienţii cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecţia cardio-renală şi menţinerea HbA1c ≤ 7,0% (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizată în funcţie de vârsta pacientului, speranţa sa de viaţă şi existenţa sau nu a complicaţiilor cronice şi a comorbidităţilor.
7. La toţi pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 şi albuminurie crescută şi/sau disfuncţie renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puţin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul iniţial.
8. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi boală cardiovasculară sau insuficienţă renală cronică şi la pacienţii cu vârsta > 40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puţin 1 factor de risc sau afectare de organ ţintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C ţintă < 70 mg/dl (1,8 mmol/l).
9. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ ţintă şi fără factori de risc, LDL-C ţintă este < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).
10. Tensiunea arterială recomandată ca ţintă este < 130/80 mm Hg.
11. Toţi pacienţii cu diabet zaharat trebuie să primească educaţie privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriţionist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistenta medicală de educaţie în diabet), utilizând metode şi tehnici variate, inclusiv telemedicină. Recomandările detaliate de nutriţie trebuie adaptate la nevoile şi posibilităţile fiecărui pacient.
12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidraţi. Instruirea asupra modului în care se poate estima conţinutul de carbohidraţi al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educaţia nutriţională la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1.
13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toţi pacienţii cu diabet zaharat. Proporţiile optime ale macronutrienţilor trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezenţa complicaţiilor diabetului zaharat şi prezenţa comorbidităţilor.
14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exerciţiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exerciţiile fizice trebuie să se desfăşoare periodic, cel puţin o dată la 2 - 3 zile, dar de preferat în fiecare zi.
15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la iniţierea tratamentului pentru diabet zaharat şi în timpului fiecărei vizite ulterioare.
16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat şi creşte semnificativ riscul de apariţie a complicaţiilor diabetului.
17. Pacienţii cu diabet trebuie evaluaţi pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependenţă, tulburări de alimentaţie şi disfuncţie cognitivă. Aceste afecţiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.
18. Educaţia reprezintă un element principal în tratamentul şi prevenirea diabetului zaharat. Toţii pacienţii cu diabet zaharat şi familiile/aparţinătorii trebuie să participe la orele de educaţie în diabet pentru a acumula cunoştinţe şi abilităţi pentru managementul bolii şi ca suport iniţierea şi menţinerea auto-controlului.

19. Principalele obiective ale educaţiei în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătăţirea calităţii vieţii şi suportul pacienţilor şi familiilor lor. Eficacitatea educaţiei şi programele educaţionale trebuie monitorizate şi evaluate în mod regulat pentru îmbunătăţirea metodelor de aplicare.
20. Educaţia în diabet trebuie să fie centrată pe pacient şi pe nevoile sale individuale.
21. Atitudinea unită şi organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic şi aspectului psihologic al tratamentului.
22. Metformin este prima opţiune terapeutică pentru iniţierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepţia situaţiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.
23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protecţia cardio-renală şi pentru a obţine sau menţine nivelul ţintă HbA1c, se va proceda în conformitate cu schemele de la figurile 1 - 5. Această decizie nu trebuie amânată cu mai mult de 3 - 6 luni.
24. Alegerea medicamentelor trebuie să fie individualizată, luând în considerare eficacitatea, complicaţiile, cumulul de factori de risc, morbidităţile pacientului, reacţiile adverse, efectul asupra greutăţii corporale, riscul de hipoglicemie şi preferinţele pacienţilor.
25. La pacienţii cu cumul de factori de risc, afecţiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic în antecedente şi/sau cu insuficienţă cardiacă, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obţinut cu inhibitorii SGLT-2 şi unii agonişti GLP-1.
26. La pacienţii cu cumul de factori de risc şi/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele cele două clase terapeutice - iSGLT2 şi AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecţie asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicaţii pentru utilizarea acestora.
27. Din cauza evoluţiei progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienţilor, pe parcursul evoluţiei bolii şi pe măsura intensificării terapiei.
28. La fiecare consult, pacienţii cu diabet trebuie întrebaţi despre simptomele şi frecvenţa episoadelor de hipoglicemie.
29. Pacienţii cu risc crescut de hipoglicemie clinic semnificativă (< 54 mg/dl; de ex . , < 3,0 mmol/l) trebuie să primească recomandare de tratament cu glucagon. Membrii familiei, aparţinătorii şi cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor şi adolescenţilor cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.
30. În cazul apariţiei episoadelor de hipoglicemie severă şi hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.
31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conştienţă păstrată (glicemie ≤ 70 mg/dl) constă în administrarea orală a 15 g de glucoză sau un alt carbohidrat simplu. Dacă determinarea glicemiei repetată la un interval de 15 minute încă indică prezenţa hipoglicemiei, administrarea de glucoză trebuie repetată. Atunci când hipoglicemia se remite, pacientul trebuie să consume alimente (o gustare/masă) pentru a preveni hipoglicemia recurentă.
32. La pacienţii trataţi cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menţinerea unui nivel glicemic uşor mai ridicat timp de cel puţin câteva săptămâni, pentru a creşte, măcar parţial, nivelul de conştientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei şi a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.
33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne şi fetale/neonatale.
34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare şi diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanţă cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 şi 3 de sarcină.
35. La iniţierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, ţintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcţie de starea de sănătate a pacientului, funcţia sa cognitivă şi statusul socio-economic.
36. Unul dintre obiectivele principale ale tratamentului diabetului zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani este acela de a preveni apariţia hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice şi evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.
37. La pacienţii cu vârsta peste 65 de ani fără complicaţii semnificative, ţintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulţilor mai tineri.
38. Când se intensifică tratamentul, valorile ţintă ale glicemiei, tensiunii arteriale şi nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcţie de vârsta pacientului, speranţa sa de viaţa şi existenţa sau nu a complicaţiilor cronice şi a comorbidităţilor.
39. Eficienţa intensificării terapiei va fi evaluată periodic la 3 luni sau ori de câte ori este nevoie. Dacă după 3 luni nu există ameliorări semnificative, se evaluează stilul de viaţă şi, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendinţă de ameliorare a controlului metabolic, se continua educaţia şi etapa terapeutică.
40. Pacienţii, inclusiv cei incluşi în Programul Naţional de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizaţi periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular şi/sau al instalării şi/sau evoluţiei complicaţiilor cronice. Eficienţa terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puţin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c şi cu ajutorul procedurilor specifice şi al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicaţiilor cronice ale DZ.
41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie justificată prin nivel de protecţie cardio-renală asigurat şi eventual probată prin determinarea cel puţin a glicemiei bazale şi postprandială, dar ideal şi acolo unde este posibil şi a HbA1c.
42. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse şi pentru evitarea complicaţiilor cronice cardio-renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală cronică).
43. La rezultate similare (în termenii protecţiei cardio-renale, a atingerii ţintelor terapeutice şi a calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung şi cu un raport eficienţă-cost cât mai bun.
44. După asigurarea protecţiei cardio-renale şi atingerea şi menţinerea ţintelor terapeutice se va testa posibilitatea menţinerii acestora în condiţiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - şi în condiţiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate în studii clinice randomizate.

Bibliografie:

[1]) Internaţional Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. www.idf.org/managing-type2-diabetes;

[2]) American Diabetes Association - Standard of Medical Care in Diabetes - 2020 - Diabetes Care January 01 2020; volume 43 issue Supplement 1; https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1;

[3]) Melanie J. Davies et al - Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) - 61:2461-2498; https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5).

[4]) www.gpnotebookeducation.com

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad crescut de imobilizare.

I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizărilor ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:
a. după artroplastia de şold;
b. după artroplastia de genunchi;
c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;
e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);
f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;
g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienţii oncologici supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenţă de tromboembolie venoasă.

3. Pacienţii cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situaţii: gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

Tip HGMM	Indicaţii autorizate în tromboprofilaxie	Doze recomandate	Durata
Dalteparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare 5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienţii constrânşi la limitarea mobilizării datorită unor afecţiuni medicale acute	5000 UI/zi	Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienţilor cu mobilitate restricţionată
Enoxaparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică Profilaxia tromboembolismului venos la pacienţii imobilizaţi la pat datorită unor afecţiuni medicale acute, inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, infecţiile severe şi bolile reumatismale	40 mg/zi 40 mg/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile; Minimum 6 zile şi va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului
Nadroparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,3 ml/zi 0,3 ml şi/sau 0,4 ml şi/sau 0,6 ml/zi în funcţie de greutatea pacientului şi de momentul operator	Durata medie e de 7 - 10 zile; Durata medie e de 7 - 10 zile;
Reviparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,25 ml/zi - risc moderat; 0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 - 14 zile; Durata medie e de 7 - 14 zile;
Tinzaparinum	Profilaxia trombozei venoase postoperatorii la pacienţii cu risc moderat de tromboză (chirurgie generală)	3500 UI/zi	Durata medie 7 - 10 zile
Fondaparinux	Profilaxia trombozei venoase la pacienţii cu risc mare de tromboză (ex. artroplastia de şold) Profilaxia trombozei venoase la adulţii supuşi unei intervenţii chirurgicale abdominale consideraţi a avea un risc crescut de complicaţii tromboembolice (ex. Intervenţii chirurgicale pentru cancer abdominal)	4500 UI/zi 2.5 mg/zi	Durata 7 - 10 zile Durata 5 - 9 zile
	Prevenţia evenimentelor tromboembolice venoase la adulţii supuşi unei intervenţii chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior.	2.5 mg/zi	Durata 5 - 9 zile sau până la 24 zile la pacienţii la care s-a practicat o intervenţie chirurgicală pentru fractură de şold
	Prevenţia evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi cu afecţiuni medicale consideraţi a avea risc crescut de ETV şi care sunt imobilizaţi datorită unor boli acute.	2.5 mg/zi	Durata 6 - 14 zile
Rivaroxabanu m (a se vedea şi protocolul B01AF01)	Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi	Tratament iniţiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuat: 5 săptămâni pentru indicaţia în chirurgia şoldului; 2 săptămâni pentru indicaţia în chirurgia genunchiului;
Apixabanum (a se vedea şi protocolul B01AF02)	prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului	2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament iniţiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenţia chirurgicală şi continuat: 32 de zile pentru artroplastia de sold 10 până la 14 zile pentru artroplastia de genunchi
Dabigatranum etexilatum (a se vedea şi protocolul B01AE07)	Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a	110 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament iniţiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile

	genunchiului		

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienţii oncologici:

a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operaţie;

b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenţa, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi

a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

4. Alte situaţii:

a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)**

b. Pentru **pacienţii cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

III. Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite **de urgenţă** pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. stări hemoragice;

b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

V. Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboză venoasă profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 3, cod (B013K): MEDICAŢIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE

DCI: FILGRASTIM

Indicaţii

Utilizarea filgrastim pentru susţinerea terapiei antivirale la doze optime

Tratament

Doze

- Se începe administrarea de filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile consecutiv dacă granulocitele scad la 1.000 mm^3.
- Gr: 750 - 1.000 mm^3:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- doză întreagă de interferon.
- Gr: 500 - 750 mm^3:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- reducerea dozei de interferon conform protocolului.
- Gr: < 500 mm^3:
- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;
- întreruperea interferonului conform protocolului.

Monitorizare

Monitorizarea se realizează prin identificarea săptămânală a numărului de granulocite.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND

I. HEMOFILIA A şi B

I. DATE GENERALE

Hemofilia este o afecţiune hemoragică:

- congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
- dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A şi B

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale frecvenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A şi 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII/IX în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII/IX < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII/IX 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale
Uşoară (F VIII/IX 5 - 40%)	Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale

Tabel nr. 2 - Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvenţa (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii musculare	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viaţa în pericol
- Articulaţii	- Cerebrale (SNC)
- Musculatura şi ţesuturile moi	- Gastrointestinale (GI)
- Bucale/nazale/intestinale	- Gât/faringe
- Hematurie	- Traumatisme severe

II. PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIŢIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

• anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)

• diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)

• circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice)

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie

• timp parţial de tromboplastină activat (TPTA)

• timp de consum de protrombină

• timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)

• corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu

• determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau prelungit	Normal sau redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau prelungit	Normal sau redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

- determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

- determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX

III. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE

A. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ CONTINUĂ

1) Definiţii:

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an) regulat iniţiat înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic, înainte de apariţia celei de-a doua hemartroze la nivelul articulaţiilor mari*) şi înaintea vârstei de 2 - 3 ani.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după apariţia a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulaţiilor mari*) dar înainte de apariţia afectării articulare documentată clinic şi/sau imagistic.

Profilaxie terţiară: tratament continuu (cel puţin 45 săptămâni/an), regulat, iniţiat după debutul afectării articulare documentată clinic şi imagistic.

*) Articulaţii mari: gleznă, genunchi, şold, cot şi umăr.

Tratamentul continuu: definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere

- Pacienţii cu vârsta 1 - 18 ani şi pacienţii cu vârsta peste 18 ani la care s-a început deja tratamentul profilactic din perioada copilăriei, cu formă congenitală severă de boală (deficit congenital de FVIII sau FIX < 1% sau 1 - 2% cu fenotip sever[x]), fără inhibitori)

[x]) Fenotip sever = cel puţin 4 sângerări într-o perioadă de 6 luni documentat clinic.

4) Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doze:

- Hemofilia A: concentrate de FVIII de coagulare cu 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.
- Hemofilia B: concentrate de FIX de coagulare cu 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. La iniţiere şi la vârste foarte mici intervalul de administrare trebuie stabilit de medicul pediatru sau hematolog, făcându-se cu doze mai mici şi la interval mai mare, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient.

5) Monitorizarea tratamentului

• Monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori, după cum urmează:

- la copii, la iniţierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere şi apoi de cel puţin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puţin o dată pe an, înainte de intervenţii chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor şi după substituţii masive (peste 5 zile), la cei cu mutaţii favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Modificarea protocolului individual la pacienţii care necesită doze şi ritm crescute de administrare (regim alternativ 1 zi da 1 zi nu sau zilnic)

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare.

B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ/DE SCURTĂ DURATĂ ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ

1) Definiţie:

Profilaxia intermitentă (periodică) sau de scurtă durată: tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

2) Obiective: prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potenţial risc vital, şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

3) Criterii de includere

Pacienţii cu hemofilie indiferent de vârstă:

- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată.
- în caz de articulaţii ţintă (> 4 sângerări într-o articulaţie într-o perioadă de 6 luni) bine documentat.
- în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanţă/concediu) pe o perioadă care să nu depăşească anual 20 de săptămâni.
- prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potenţial risc vital bine documentat (vezi tabel nr. 3)
- pacienţii la care s-a efectuat protezare articulară

4) Tratament

Substituţia se face adaptat la factorul deficitar:

- FVIII în hemofilia A
- FIX în hemofilia B
- agenţi de tip by-pass în formele de boală cu inhibitori (rFVIIa, APCC)

• doza şi ritmul de administrare se adaptează fiecărui pacient în funcţie de situaţia mai sus menţionată în care se încadrează

• durata medie este de 8 săptămâni, cu prelungire în cazuri speciale (după intervenţii de artroplastie, kinetoterapie intensivă, la efort fizic excesiv, accidente hemoragice cu potenţial risc vital), dar nu peste 45 săptămâni/an.

5) Monitorizarea tratamentului

- Monitorizarea lunară clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice cu orice localizare sau a statusului articular
- Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament

• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare

C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" (CURATIV) AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI

1. Obiective: oprirea evenimentului hemoragic instalat

2. Criterii de includere

- Pacienţi cu hemofilie congenitală fără inhibitori, cu episod hemoragic
- Vârsta: orice grupă de vârstă
- Orice grad de severitate

3. Tratament

Produse:

- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant

Doza şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

- Hemofilia A:

Doze:

- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:

• 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

- Astfel, doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

• Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemartroze, hemoragii musculare sau orale	20 - 40	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Hemoragii musculare sau hematoame extinse	30 - 60	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 - 24 ore (de la 8 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Hemoragii care pun viaţa în pericol (cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal)	60 - 100 - iniţial 50 - întreţinere	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 de ore (de la 6 la 12 ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic

- Hemofilia B:

Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.

- Astfel, doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

• Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic

Gravitatea hemoragiei	Nivel necesar de factor IX (% din normal sau în UI/dl)	Frecvenţa administrării (ore)/Durata terapiei (zile)
Hemartroză, sângerare musculară sau sângerare orală	20 - 40	Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv	30 - 60	Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic
Hemoragii ameninţătoare de viaţă	60 - 100	Se administrează injecţii repetate la intervale de 8 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi imagistic

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.

4) Monitorizarea tratamentului

• Evaluarea răspunsului la tratament

• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular

• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariţia hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic şi/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcţie de situaţie)

5) Criterii de schimbare a tratamentului
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
• Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX
D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ÎN CAZUL INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE ŞI ORTOPEDICE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI
1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice
2) Criterii de includere
Pacienţi, indiferent de vârstă, cu hemofilie congenitală fără inhibitori care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 - Definiţia invazivităţii intervenţiei

Minore	Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau ţesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în ţesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.
Majore	Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală şi/sau în cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri: - abordarea chirurgicală a unei cavităţi - traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater) - deschiderea unui strat de fascie - excizarea unui organ - modificarea anatomiei normale viscerale

3) Tratament
Produse:
- Hemofilia A: Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant
- Hemofilia B: Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant
Hemofilia A:
Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenţiei, crescând în cantitate şi durată de la intervenţii minore la cele majore (Tabel 8, 9)
- Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
• 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
- Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
• Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală

Tipul de intervenţie Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore Incluzând extracţiile dentare	30 - 60 (pre, intra şi postoperator)	Se administrează injecţii repetate la fiecare 12 ore (de la 12 la 24 de ore în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani), până când se obţine cicatrizarea.
Majore	80 - 100	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 12 ore (de la 6 până la (pre, intra şi post operator) 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) cu menţinerea nivelului plasmatic de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, apoi se continuă tratamentul timp de cel puţin 10 - 14 zile, pentru a menţine un nivel al activităţii Factorului VIII de 30 - 60% (UI/dl).

Hemofilia B:
Doze:
Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu 0,9% din activitatea normală.
- Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
• Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale

Tipul de intervenţie Chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Minore, inclusiv extracţia dentară	30 - 60 (pre, intra şi postoperator)	Se administrează injecţii repetate la intervale de 24 ore până se obţine cicatrizarea
Majore	80 - 100 (pre, intra şi post operator)	Se administrează injecţii repetate la fiecare 8 - 24 ore (de la 6 până la 24 de ore, în cazul pacienţilor cu vârsta sub 6 ani) cu menţinerea nivelului plasmatic de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, apoi terapie pentru cel puţin încă 10 - 14 zile, pentru menţinerea unei activităţi a F IX de 30% - 60%.

Mod de administrare: pe cale intravenoasă, lent. Intervalul de administrare trebuie stabilit la indicaţia medicului pediatru/hematolog.
4) Monitorizarea tratamentului
• evaluarea eficienţei hemostatice a tratamentului (Tabel 10)
• monitorizarea exactă a pierderilor de sânge intra - şi postoperatorii
• monitorizarea precisă a terapiei de substituţie prin evaluarea zilnică a activităţii plasmatice a factorului VIII/IX.
• monitorizare cu atenţie, prin teste de laborator, a ratei de recovery şi a anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX

Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării eficienţei hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

Tipul de răspuns	Definiţia răspunsului
Excelent	Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Bun	Intra- şi postoperator pierderea de sânge este uşor crescută faţă de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferenţa este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie
Satisfăcător	Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% faţă de pacientul fără hemofilie şi este nevoie de tratament adiţional: • doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare faţă de pacientul fără hemofilie
Prost/Fără răspuns	Intra- şi postoperator pierderea de sânge este substanţial semnificativ crescută (> 50%) faţă de pacientul fără hemofilie şi care nu este explicată de existenţa unei afecţiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia • hipotensiune sau transfer neaşteptat la ATI datorită sângerărilor

	sau • creştere substanţială a necesarului de transfuzii de > 2 ori faţă de necesarul anticipat

5) Criterii de schimbare a tratamentului
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament
• Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX
E. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI
1) Definiţia afecţiunii
• Apariţia alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori ≥ 0,6 UB/ml este cea mai severă complicaţie asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde la tratamentul cu factori de coagulare
• Incidenţa dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienţii cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate, uşoare şi de < 5% la pacienţii cu hemofilie B
• Inhibitorii se diferenţiază în funcţie de nivelul de răspuns
- Titru înalt (high responder) ≥ 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic[x]) la FVIII
- Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII (Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispare spontan)

[x]) În absenţa expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul creşte în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic)

2) Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori
• Testul de recovery şi determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda
• ritmul lor de testare trebuie să fie la iniţierea profilaxiei:
- o dată la 5 administrări - până la 20 de expuneri (exposure day -ED)
- o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs
- cel puţin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs
- apoi, cel puţin anual
3) Protocol de tratament în hemofilia congenitală cu inhibitori
Scopul
3.1. Oprirea hemoragiilor provocate de inhibitori, prevenirea unor noi sângerări
3.2. Eliminarea inhibitorului/inhibitorilor, prevenirea formării acestuia/acestora
3.3. Oprirea sângerării (obiectiv imediat)
Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:
• gradul de severitate al sângerării
• titrul inhibitorului
• responsivitatea anamnestică precedentă
Produse:
• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)
Hemofilia de tip "A"
Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):
• prima intenţie: FVIII/FIX 75 - 100 U/kg greutate corporală/zi
• dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":
• rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.
Pacienţii cu titru mare (≥ 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):
• rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.
Hemofilia de tip "B"
• rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine)
• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.
În cazul existenţei nefrozei asociată concentratelor cu conţinut de FIX utilizate anterior, precum şi în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENŢIE!!!
În cazul ineficienţei unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt!
Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienţii cu sângerări frecvente pot reacţiona slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viaţa în pericol, în cazul în care nu a putut fi obţinută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime şi cu frecvenţă maximă, poate fi salvatoare de viaţă utilizarea unei terapii combinate, care presupune administrarea concomitentă a APCC şi a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepăşind dozele maxime recomandate.
Eficienţa medicaţiei de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranţă, neputând fi monitorizată, în unele cazuri provocând tromboembolism (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiţii intraspitaliceşti, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, pediatru sau hematolog). În acelaşi timp, este important ca pe lângă examenul fizic - efectuat cel puţin o dată pe zi - în spitalul unde este internat pacientul să existe şi un laborator pentru investigaţiile CID sau pentru testele de tromboză.
4) Monitorizarea tratamentului
• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare
• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice
• Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, CAT, TEG
• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori.
5) Criterii de excludere din tratament
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Coagulare intravasculară diseminată
• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie
Protocolul ITI (inducerea imunotoleranţei)
1. Se iniţiază cât mai precoce după apariţia inhibitorilor, indiferent de titrul anticorpilor!

Inducerea toleranţei imune (obiectiv pe termen lung)
Indicaţii: la copiii cu hemofilie cu inhibitori indiferent de titrul inhibitorului, cu vârstă 1 - 18 ani şi > 18 ani la care s-a iniţiat ITI înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, din familie cooperantă cu medicul curant şi cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată
După administrarea de FIX, apar adesea reacţii anafilactice severe şi/sau se dezvoltă sindromul nefrotic.
Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) se efectuează cu prudenţă în cazul hemofiliei de tip B.
Produse:
• Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariţia anticorpilor inhibitori sau
• Produse cu FVIII care conţin şi Factor von Willebrand
Doze:
• pentru pacienţii cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): FVIII/FIX 50 - 100 U/kgc/zi
• pentru pacienţii cu titru mare (≥ 5 BU): FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic.
Durata: cel puţin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat şi de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătăţire, respectiv până la dispariţia inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 1 - 1,5 ani. Dezvoltarea toleranţei imune poate fi susţinută prin începerea - imediat după apariţia alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranţei imune. După obţinerea toleranţei imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puţin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariţiei inhibitorilor (conform protocolului de substituţie profilactică continuă).
În cazul inducerii toleranţei imune pentru pacienţii cu hemofilie B cu inhibitori, există un risc crescut de apariţie a unor reacţii anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită deleţiilor mari din gene. De aceea, tratamentul acestor pacienţi se va face în continuare doar cu rFVIIa, evitându-se expunerea la antigenul FIX regăsit în anumite produse.

Atenţie!!!
Tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare.

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică şi:
• dinamica inhibitorilor
• testul de recovery
• timpul de înjumătăţire al factorului VIII/IX
Evaluarea rezultatului inducerii toleranţei imune (în funcţie de parametrii farmacocinetici mai sus menţionaţi):
• Succesul total al ITI dacă:
- titrul inhibitorului scade sub 0,6 BU,
- indicele de recuperare normal al FVIII depăşeşte 66%,
- timpul de înjumătăţire normal al FVIII depăşeşte 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 ore.
• Succesul parţial al ITI dacă:
- titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
- indicele de recuperare a FVIII nu depăşeşte 66%,
- timpul de înjumătăţire al FVIII nu depăşeşte 6 ore,
- există răspuns clinic la administrarea FVIII,
- titrul inhibitorului nu creşte peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.
Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situaţia în care criteriile succesului (total sau parţial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.
În cazul în care inducerea toleranţei imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puţin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.
Răspuns parţial sau non-răspuns al ITI dacă:
- Perioada necesară succesului tratamentului de inducere a toleranţei imune (ITI) variază mult, de la câteva luni până la cel puţin doi ani.
- În cazul în care anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creşterea dozei.
- Preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conţine şi factorul von Willebrand (FVIII/FVW).
- Se poate încerca administrarea de imunomodulatoare.
Profilaxia accidentelor hemoragice în hemofilia congenitală cu inhibitori
Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, faţă de pacienţii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular şi muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariţia precoce a complicaţiilor care conduc la reducerea mobilităţii articulare şi ankiloza acestora.
1. Obiective: prevenţia accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie şi anticorpi inhibitori
2. Criterii de includere:
Profilaxia secundară pe termen scurt/intermitentă se adresează pacienţilor în anumite situaţii (vezi capitolul B. Tratamentul sau substituţia profilactică intermitenta/de scurtă durată). Se pot administra ambele tipuri de agenţi de bypass, atât rFVIIa (factor VII activat recombinant), cât şi APCC (concentrat de complex protrombinic activat).
- APCC: 50 - 100 U/kgc/doză de 3 ori pe săptămână
- rFVIIa: 90 - 180 μg/kgc de 3 ori pe săptămână
Durata de administrare este cea prevăzută la cap. II lit. B.
Profilaxia secundară pe termen lung se efectuează cu APCC şi se recomandă în următoarele cazuri:!!!!!!!!!
- prezenţa unor inhibitori persistenţi, asociaţi cu un tratament nereuşit de inducere a toleranţei imune (ITI), sau
- pacienţii care urmează protocolul ITI până se obţine toleranţă satisfăcătoare (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery F VIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX ≥ 6 ore) sau
- la pacienţii pediatrici la care, din motive obiective, nu se poate efectua tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI).
Doze APCC:
- Iniţial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni
- Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei hemoragiilor cu îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeaşi doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacităţii tratamentului.
- Dacă răspunsul terapeutic este parţial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puţin 50%, fără îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), se va creşte doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.
Dacă după această perioadă:
- răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.
- răspunsul terapeutic este parţial şi sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se creşte frecvenţa administrării APCC cu păstrarea aceleiaşi doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:
• satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă
• parţial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obţine un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe şi se va căuta o altă posibilitate terapeutică.
În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.
- Profilaxia în timpul toleranţei imune
Criterii de includere: Pacienţi în protocol ITI cu sângerări frecvente sau cu risc vital
Doza APCC: 50 - 200 U/kgc/zi de 2 ori pe săptămână

Se va evalua:
- Indicele de recuperare al FVIII care trebuie monitorizat atunci când inhibitorul scade la 10 BU.
- În cazul unui indice de recuperare corespunzător al FVIII (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX ≥ 6 ore) terapia bypass poate fi întreruptă.

3) Monitorizarea tratamentului
• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular
• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, CAT)
• Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.
4) Criterii de excludere din tratament
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Coagulare intravasculară diseminată
• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie
• Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass pentru pacienţii cu inhibitori
• Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori
• **Tratamentul de substituţie în cazul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice în hemofilia congenitală cu inhibitori**
1) Obiective: asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice
2) Criterii de includere: pacienţii cu hemofilie şi anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice
3) Tratament
Produse:
• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)
Doze:
• Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)
Doza de încărcare pre-operator este de 100 UI/kg corp. Având grijă să nu se depăşească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 UI/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervenţiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.
Mod de administrare: perfuzaţi încet, intravenos. Nu trebuie să se depăşească o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp şi minut.
• Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)
Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului.
În intervenţiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament.
Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de minim 14 zile.
Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.
4) Monitorizarea tratamentului
• Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;
• Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;
• Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular;
• Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, CAT);
• Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.
5) Criterii de excludere din tratament
• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
• Coagulare intravasculară diseminată
• Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie
HEMOFILIA DOBÂNDITĂ
Definiţie
Hemofilia dobândită este o afecţiune care apare la un moment dat la pacienţii fără antecedente personale (şi familiale) pentru hemoragii. În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.
Incidenţa
• 0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori
• 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave
• 8 - 22% din cazuri au evoluţie fatală
• 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, post-partum)
• 50% din cazuri sunt idiopatice
Tabloul clinic
Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta! În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluţia este gravă, cu o rată a mortalităţii între 8 - 22%.
Conform convenţiilor internaţionale:
• un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU
• un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU.
TRATAMENT
Obiective:
Oprirea sângerării:
- Pacienţii cu titru mare (≥ 5 UB) şi a unor hemoragii moderate sau masive, se recomandă tratamentele asociate (by-passing):
• rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.
- Pacienţii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii uşoare sau dacă preparatul de tip by-pass nu este disponibil:
o concentrate de FVIII/FIX, alegând una dintre următoarele 2 variante:
• Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT iniţial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puţin 2 - 3 zile.
• Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obţinerea unei activităţi a FVIII/FIX de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 6 - 8 ore în bolusuri cu doza de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcţie de evoluţia valorii factorilor FVIII/IX.
Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX nu este eficient, se va trece la preparatul by-pass:
• rFVIIa: 90 µg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 µg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.

• concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situaţiile grave, cu iminenţă de deces, la care tratamentul mai sus menţionat eşuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză şi imunoadsorbţie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecţiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât şi cel pentru eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc iniţiate concomitent.

II. BOALA VON WILLEBRAND

Definiţie

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, şi care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 şi 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbaţi, cât şi la femei, cu o frecvenţă mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale şi în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât şi în hemostaza secundară, prin transportul şi stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deşi Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absenţa factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulaţia sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

• Autozomal dominanta (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)

• Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societăţii Internaţionale de Tromboză şi Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 şi 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

Tipul bolii von Willebrand	Caracteristică
1 (60 - 80% din cazuri, autozomal dominant)	Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ
2 (15 - 30% din cazuri)	Defecte calitative ale FVW
	2A Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2B Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor
	2M Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand)
	2N Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII
3 (1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv)	Lipsa totală a FVW
Tipul plachetar al BVW	Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand).

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme uşoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienţii cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracţii dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier şi contraceptive orale. Mai rar, pacienţii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul factorului von Willebrand, factor VIII).

TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND

1) Obiective:

- oprirea sângerării

- profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie (tipul 3 de boală)

- profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

2) Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

- episoade uşoare de hemoragie care nu au răspuns la tratamentul cu DDAVP, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă

- episoade moderate sau severe de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

- tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: 20 - 30 UI/kgc de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu formă severă de boală, cu vârsta sub 18 ani şi cei peste 18 ani care au beneficiat anterior de profilaxie

- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice)

- tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii

3) Produse utilizate:

- Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin FVIII şi FvW cu raport FvW/FVIII ≥ 0,91 ± 0,2

4) Doze utilizate

Tratamentul bolii von Willebrand cu concentrate FVIII/FVW în cantitate crescută

Tratament	Doza (UI/kgc)	Frecvenţa administrărilor	Obiectiv
Sângerări spontane	20 - 30	doza unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecare
Extracţii dentare	20 - 30	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% cel puţin 1 - 3 zile
Intervenţii chirurgicale uşoare	30 - 50	doză unică pe zi	FVIII: C > 30% până la vindecarea completă a plăgii
Intervenţii chirurgicale majore	40 - 60	doză unică pe zi	FVIII: C > 50% până la vindecarea completă a plăgii

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

• Având în vedere faptul că în timpul sarcinii are loc o creştere a nivelului de FVIII/FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 şi 2 al bolii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere. Dacă nivelul de FVIII > 50% riscul de sângerare post-partum

este minim, iar dacă este < 20% există o probabilitate mare de sângerare.

• Pentru pacientele cu forma severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii.

• Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii.

• În primele 3 - 10 zile ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice de FVIII/FvW de > 50% atât antepartum, cât şi post-partum cel puţin 7 - 10 zile.

5) Monitorizarea tratamentului

• monitorizarea lunară, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la pacienţii cu forme severe

• monitorizarea periodică, clinic şi paraclinic, a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular la ceilalţi pacienţi, în funcţie de fenotipul bolii

• monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

6) Criterii de schimbare a tratamentului

• reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

• apariţia inhibitorilor anti-FVIII/FVW

OBSERVAŢII FINALE

1. Cine prescrie medicaţia

- Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea, hematologie pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog.

2. Unde se face prescripţia

- Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:

- spitalizare continuă

- spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia

În cazul pacienţilor care nu beneficiază de profilaxie continuă/intermitentă, care pot prezenta eventuale episoade hemoragice uşoare sau moderate, se poate elibera medicaţia substitutivă corespunzătoare pentru 2 - 3 zile la domiciliu, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni, numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă atestat). În această situaţie, medicul curant are obligativitatea monitorizării clinice la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite, respectiv prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 5, cod (C005I): SARTANI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Definiţia afecţiunii:

Diagnosticul de Insuficienţă Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic şi investigaţiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005), componentele esenţiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienţii trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee şi astenie, în repaus sau în timpul activităţii fizice şi edeme gambiere, precum şi semne obiective de disfuncţie cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariţia unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficienţa cardiacă poate fi descrisă prin referire la ventriculul interesat (stânga sau dreapta) sau la faza afectată a ciclului cardiac (sistolică sau diastolică).

Clasificarea în IC stânga sau dreapta ţine cont de ventriculul afectat iniţial. În IC stânga, produsă de obicei de hipertensiune arterială sau de un infarct miocardic în ventriculul stâng (VS), simptomatologia legată de congestia pulmonară poate predomină la început. În IC stânga, simptomatologia legată de staza în circulaţia sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza iniţială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa şi pe celălalt în final. De fapt, cea mai frecventă cauză de IC dreapta este IC stânga.

Cea mai frecvent utilizată este clasificarea în IC sistolică şi diastolică. În IC sistolică, este afectată ejecţia sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forţa suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracţia de ejecţie este redusă. Deseori, IC sistolică duce la cardiomiopatie dilatativă. În IC diastolică, nu se realizează o umplere normală a ventriculilor în diastolă, fie din cauza relaxării prea lente, ca în cardiomiopatia restrictivă, fie din cauza îngroşării anormale a pereţilor ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică şi diastolică coexistă la acelaşi pacient.

Stadializarea afecţiunii:

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcţională, pe baza simptomatologiei şi a nivelului activităţii fizice, în relaţie cu calitatea vieţii pacientului:

• Clasa I: pacienţii au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităţilor fizice obişnuite;

• Clasa a II-a: pacienţii prezintă o uşoară limitare a activităţilor fizice;

• Clasa a III-a: pacienţii prezintă o limitare marcată a activităţilor fizice, din cauza bolii;

• Clasa a IV-a: pacienţii nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort.

Aceştia prezintă simptomatologie de disfuncţie cardiacă, inclusiv în repaus.

I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanţilor Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienţi:

• disfuncţie asimptomatică a VS: BRA indicaţi în caz de intoleranţă la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);

• ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA;

• ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicaţi cu sau fără IECA.

În România, informaţiile de prescriere ale BRA autorizaţi pentru tratamentul pacienţilor cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienţi cu IC şi insuficienţă funcţională sistolică a VS (fracţie de ejecţie a VS </= 40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienţi cu IC, când nu pot fi utilizaţi IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

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

Candesartan cilexetil: Doza iniţială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi.

Creşterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei ţintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puţin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu hipovolemie, insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienţei cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza iniţială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creşteri ale dozei la 80 mg şi 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puţin 2 săptămâni, până la

administrarea celei mai mari doze tolerate de către pacient. Trebuie avută în vedere reducerea dozelor diureticelor administrate în asociere. Doza zilnică maximă administrată în cadrul studiilor clinice este de 320 mg, administrată fracţionat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici sau la pacienţii cu insuficienţă renală (clearance al creatininei > 10 ml/min).

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depăşească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA şi un beta-blocant nu este recomandată.

III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Ghidul European de Diagnostic şi Tratament al Insuficienţei Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienţilor cu ICC:

• folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
• urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
• stabilirea planului de tratament la externare;
• creşterea accesului la îngrijirile de sănătate;
• optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
• evaluare precoce a semnelor şi simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanţă);
• regim diuretic flexibil;
• educaţie şi consiliere intensive;
• urmărire în spital sau în ambulator;
• atenţie la strategiile comportamentale;
• creşterea complianţei.

IV. Criterii de excludere din tratament:

Candesartan cilexetil:

• hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienţii Atacand;
• sarcină şi alăptare;
• insuficienţă hepatică severă şi/sau colestază;
• copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani.

Valsartan:

• hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienţii Diovan;
• insuficienţă hepatică severă, ciroza biliară şi colestază;
• insuficienţă renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) şi pacienţi care efectuează dializă;
• sarcină şi alăptare;
• eficacitatea şi siguranţa nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi (< 18 ani).

V. Reluare tratament (condiţii) - neaplicabil.

VI. Prescriptori: Iniţierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicina interna, tratamentul putând fi continuat şi de medicii de familie în baza scrisorii medicale."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică în prezent, în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potenţial curabil în majoritatea cazurilor. Datorită diagnosticării tardive a bolilor cardiace congenitale (care adesea se însoţesc în evoluţie de hipertensiune pulmonară), incidenţa hipertensiunii pulmonare în populaţia pediatrică este extrem de mare, însă există încă, până la un anume moment în decursul evoluţiei, posibilitatea operării malformaţiei cardiace şi, în consecinţă, de dispariţie/ameliorare a hipertensiunii pulmonare. Având în vedere durata evoluţiei acestei hipertensiuni pulmonare, este necesară terapia ei medicamentoasă, înainte şi o perioadă după operaţie, pentru a face posibile aceste corecţii chirurgicale tardive.

Etiologia sa este multiplă:

A. secundară (malformaţii cardiace congenitale sau dobândite, colagenoze etc.);

B. idiopatică (hipertensiunea pulmonară idiopatică)

A. Din categoria pacienţilor cu malformaţii cardiace congenitale şi care dezvoltă hipertensiune pulmonară secundară deosebim trei categorii aparte:

1. Malformaţiile cardiace congenitale simple cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară (defect septal atrial, defect septal ventricular, canal arterial persistent etc.)

Deoarece nu există o reţea de cardiologie pediatrică, numeroşi copii rămân nediagnosticaţi şi nu sunt operaţi la timp, dezvoltând hipertensiune pulmonară.

Hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă, face imposibilă corecţia chirurgicală a acestor copii.

Pentru a aprecia posibilitatea efectuării corecţiei chirurgicale la un copil cu malformaţie cardiacă congenitală şi hipertensiune pulmonară, aceşti copii trebuie testaţi invaziv, prin cateterism cardiac, pentru a aprecia rezistenţele lor pulmonare (test care se realizează în laboratoarele de angiografie specializate din ţară), utilizând vasodilatatoare de tipul oxidului nitric sau ilomedin. Ulterior, dacă testele arată că sunt încă operabili (rezistenţe vasculare pulmonare RVP, valori moderat crescute), necesită tratament vasodilatator pulmonar, în vederea scăderii rezistenţelor pulmonare, pentru a asigura postoperator o evoluţie bună. În perioada postoperatorie, unii dintre ei necesită continuarea terapiei vasodilatatoare pulmonare, în condiţiile în care rezistenţele pulmonare se menţin crescute pe o perioadă de timp. Medicamentele care există pe piaţa farmaceutică românească şi au proprietăţi vasodilatatoare pulmonare sunt: Sildenafilum şi Bosentanum. Terapia pregătitoare preoperatorie se administrează pe o perioadă de 2 - 3 luni, în timp ce în postoperator se menţine tratamentul maximum 6 luni - total 8 - 9 luni de terapie vasodilatatoare pre- şi postoperatorie, pentru a putea beneficia de tratament chirurgical în bune condiţii şi a fi complet vindecaţi la finele acestui tratament.

2. Malformaţii cardiace congenitale la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară fixă, ireversibilă. Pacienţii la care s-a instalat deja hipertensiunea pulmonară ireversibilă, cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive, nereactive la testul vasodilatator, pacienţi cianotici, cu şunt dreapta-stânga, cunoscuţi ca având sindromul Eisenmenger, sunt pacienţi care au două opţiuni terapeutice: transplantul cord-plămân (intervenţie care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare şi leagă practic pacientul de spital asigurând o supravieţuire în medie de 10 ani, conform datelor din literatură) şi terapia vasodilatatoare care ameliorează condiţiile de viaţă şi asigură o supravieţuire de aproximativ 20 - 30 de ani fără intervenţii invazive.

3. O a treia categorie de pacienţi o constituie copiii cu malformaţii cardiace congenitale complexe: transpoziţia de mari vase, trunchiul arterial comun şi cei cu fiziologie a malformaţiilor cardiace tip ventricul unic, anastomoze cavo-pulmonare. Această categorie abia începe să devină o problemă, în condiţiile în care în România asemenea operaţii de corecţie a acestor leziuni se fac de cel mult 5 - 6 ani. În următorii ani ne vom confrunta cu problemele ridicate de aceşti pacienţi, atât în patologia pediatrică, dar mai ales în cea a adultului (pentru că aceşti copii operaţi pentru malformaţii cardiace congenitale complexe vor deveni adolescenţi sau adulţi cu necesităţi particulare de îngrijire, dar mai ales de urmărire).

4. Pacienţii cu hipertensiune pulmonară idiopatică sunt mult mai rari în perioada copilăriei decât la vârsta adultă. Evoluţia şi prognosticul lor este mult mai sever decât al pacienţilor cu sindrom Eisenmenger; necesită terapie continuă, iar speranţa de viaţă este sub 2 ani.

I. SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

A. PENTRU COPII:

CRITERII DE INCLUDERE ŞI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Grupa de vârstă 0 - 18 ani;
- malformaţii cardiace congenitale cu şunt stânga-dreapta care evoluează spre hipertensiune pulmonară cu rezistenţe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformaţiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic şi anastomozele cavo-pulmonare, cu creşterea presiunii în circulaţia pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;
- necesitatea dispensarizării acestor pacienţi.

TRATAMENTUL CU SILDENAFILUM:

- Iniţierea tratamentului: urmărirea funcţiei renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienţii care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecţiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauţie).
- Pacienţii sunt reevaluaţi lunar din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic şi terapeutic în vederea creşterii progresive a dozei de Sildenafilum şi pentru depistarea eventualelor efecte adverse.
- După 2 - 3 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistenţelor vasculare pulmonare şi stabilirii indicaţiei de corecţie chirurgicală.
- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexplorează hemodinamic. În cazul în care rezistenţele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistenţa RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

TRATAMENT CU BOSENTANUM:

- Iniţierea tratamentului cu Bosentanum: doza terapeutică în funcţie de greutatea corporală, se va administra în două prize;
- Evaluarea periodică clinică, biologică, ecocardiografică: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit.

DURATA TRATAMENTULUI ŞI DOZELE TERAPEUTICE:

Tratamentul cu Sildenafilum:

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza iniţială este de 0,25 mg/kg/doză în 4 prize, cu creşterea progresivă a dozei la 0,5 mg/kc/doză şi ulterior la 1 mg/kg/doză în 4 prize.
- La pacienţii cu indicaţie de corecţie chirurgicală se va continua tratamentul cu Sildenafilum în medie 6 luni postoperator, cu repetarea explorării hemodinamice invazive, doza de administrare fiind de 1 mg/kg/doză în 4 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical şi vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Bosentanum) pe toată durata vieţii.

Tratamentul cu Bosentanum:

- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcţie de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.
- La pacienţii cu malformaţii cardiace congenitale şi hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistenţele vasculare pulmonare sunt crescute, contraindicând corecţia chirurgicală - tratament pe toată durata vieţii.
- La pacienţii la care postoperator rezistenţele vasculare pulmonare se menţin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieţii - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.
- La pacienţii cu sindrom Eisenmenger şi hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieţii.
- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanumului se face raportat la greutatea corporală. La pacienţii cu greutate sub 20 kg doza este de 31,25 mg în 2 prize; între 20 - 40 kg doza este de 62,5 mg în 2 prize; la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 125 mg în 2 prize.
- La pacienţii cu rezistenţe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieţii.

CONTRAINDICAŢII ALE TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficienţă hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

ADMINISTRARE CU PRECAUŢIE A TRATAMENTULUI VASODILATATOR PULMONAR:

- hipertensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformaţii ale penisului sau patologii care predispun la priapism (leucemie, mielom multiplu, siclemie) (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitraţi, vasodilatatoare sistemice

MEDICI PRESCRIPTORI:

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

B. PENTRU ADULŢI:

CRITERII DE INCLUDERE

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiţii suplimentare obligatorii faţă de bolnavii din lista de mai sus:

- vârsta între 18 şi 70 de ani;
- pacienţi cu HTAP aflaţi în clasa funcţională II - IV NYHA;
- pacienţii la care cateterismul cardiac drept evidenţiază o PAPm > 35 mmHg şi PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;
- pacienţii a căror distanţă la testul de mers de 6 minute efectuat iniţial este > 100 metri şi < 450 metri;
- pacienţii trebuie să fie incluşi în Registrul naţional de hipertensiune arterială pulmonară.

CRITERII DE EXCLUDERE:

- pacienţii cu HTAP secundară unor entităţi nespecificate în criteriile de includere şi în indicaţiile ghidului de tratament;
- pacienţii cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;
- pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară;
- pacienţi care prezintă patologii asociate severe, cu speranţa de supravieţuire mică (neoplasme, insuficienţă renală cronică severă, insuficienţă hepatică severă);
- pacienţii care prezintă contraindicaţii legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;
- pacienţii cu alergie sau intoleranţă cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de întrerupere a tratamentului.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM

Pacient, 20 mg x 3/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM:

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

• decesul pacientului;
• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;
• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM pacient adult, 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de 2 ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare 2 săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

• Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

• Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

• Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament;

• nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

MODALITATEA DE ADMINISTRARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM ÎN ASOCIERE

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi şi Bosentanum 125 mg x 2/zi

CRITERII DE MODIFICARE A TRATAMENTULUI CU SILDENAFILUM ŞI BOSENTANUM

Iniţierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se iniţiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) faţă de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranţei hepatice bune se creşte doza de Bosentanum la doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată (adult 125 mg de două ori pe zi, la interval de 12 ore). Determinarea transaminazelor hepatice se va face la fiecare două săptămâni pentru primele 6 săptămâni şi ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum şi funcţia hepatică

• Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 şi 5 ori faţă de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza iniţială de administrare a Bosentanum.

• Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 şi 8 ori faţă de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT şi ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

• Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creşterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori faţă de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranţei la tratament sau rezoluţia criteriilor de indicaţie a tratamentului;

• Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Bosentanum datorită unui posibil efect de rebound. Se recomandă reducerea treptată a dozelor într-un interval de 3 - 7 zile.

Iniţierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se iniţiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creştere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creşterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenţei ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

• decesul pacientului;

• decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicaţiei medicale;

• decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranţei la tratament.

MEDICI PRESCRIPTORI

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

II. <u>AMBRISENTANUM</u>

Indicaţii terapeutice:

1. tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort

2. HTAP idiopatică

3. HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv

Criterii de includere: pacienţi cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcţională II şi III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv.

Criterii de excludere: hipersensibilitate la substanţa activă, la soia sau oricare dintre excipienţi, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile iniţiale ale transaminazelor hepatice [aspartataminotransferaza (AST) şi/sau alaninaminotransferaza (ALT)] > 3 x LSN, fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară.

Doze:

HTAP idiopatică - 5 mg o dată pe zi.

HTAP, clasele funcţionale II şi III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienţii cu simptome de clasă funcţională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuşi o creştere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienţii cu HTAP asociată bolilor de ţesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creştere a dozei la 10 mg ambrisentan la aceşti pacienţi,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după iniţiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacităţii, cât şi pentru surprinderea apariţiei exacerbărilor

Prescriptori: Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

III. <u>MACITENTANUM</u>

Indicaţii terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS

Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP cronică postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO_2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP.

Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu şunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât şi formă severă de evoluţie a acestora către sindrom Eisenmenger.

Criterii de excludere:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Macitentanum
- Alergie sau intoleranţă la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se iniţiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieţii pacientului sau până la îndeplinirea condiţiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenţei ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicaţii

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori iniţiale ale aminotransferazelor hepatice AST şi/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

IV. RIOCIGUAT

Indicaţii terapeutice

În monoterapie sau în combinaţie cu antagonişti ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu hipertensiune arterială pulmonară aflaţi în clasa funcţională II sau III OMS şi la pacienţii adulţi cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

Diagnostic

Pacienţii diagnosticaţi cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit şi rezistenţe vasculare pulmonare;
5. explorare funcţională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanţă de contrast cu cupe fine pentru selecţia pacienţilor cu HTP Cronică Postembolică şi a posibilei indicaţii de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO_2 în repaus şi la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort şi testare BNP/NTproBNP;
10. Investigaţii necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilităţii, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de ţesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de excludere:

- Pacienţii cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoţesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienţii cu boli pulmonare cronice severe, însoţite de insuficienţă respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicaţii la Riociguat
- Alergie sau intoleranţă la Riociguat
- Pacienţi cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze şi monitorizarea tratamentului

1. Iniţierea tratamentului cu Riociguat

- Tratamentul cu Riociguat se iniţiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creştere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95 mmHg şi absenţa semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.
- Doza terapeutică ţintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.
- În orice moment al fazei de iniţiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreţinere cu Riociguat

- Doza de întreţinere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.
- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.
- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de iniţiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranţei la tratament sau complianţei foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicaţii

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficienţă renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;
- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);
- boala veno-ocluzivă;
- hemoptizii masive în antecedente;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepţie cu index Pearl < 1.
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitraţi sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaţionale

Prescriptori

Prescrierea medicaţiei, precum şi dispensarizarea se efectuează de către medicii din unităţile sanitare care derulează Programul naţional de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ŞI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie şi/sau afecţiuni asociate: hiperhidroza, artralgii, astenie, cefalee, extremităţi în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficienţă hipofizară etc.
2. Determinarea hormonului de creştere (GH) în cursul probei de toleranţă orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minimum 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienţii diabetici)
3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referinţă faţă de grupele de vârstă şi sex din România
4. Imagistica - ideal rezonanţă magnetică nucleară (IRM) sau tomografie computerizată (CT) hipofizară sau în regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanţă de contrast
5. Examen histopatologic ± imunohistochimie

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice şi se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT şi IGF1 crescut pentru vârstă şi sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienţilor cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicaţii.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienţii cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcţie de stadiul pubertar, vârstă şi sex.

Există şi cazuri de acromegalie cu discordanţă între GH şi IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidenţiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

1. înlăturarea tumorii;
2. inhibarea hipersecreţiei de GH şi normalizarea nivelurilor IGF-1;
3. prevenirea sau corectarea complicaţiilor pentru a asigura o durată de viaţă egală cu a populaţiei generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare;
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreţiei de GH, de scădere a IGF1);
3. radioterapia hipofizară.

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecţie pentru:

- microadenoamele şi macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă);
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absenţa contraindicaţiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluţie locală sau a căror secreţie nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicaţiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare şi cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide şi epistaxisul (apar la mai puţin de 1% dintre pacienţi).

Contraindicaţiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficienţă cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecţiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenţie terapeutică.

a) Agoniştii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina)

Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puţin de 10% dintre pacienţi.

Indicaţii:

- când pacientul preferă medicaţia orală;
- la pacienţi cu niveluri mult crescute ale prolactinei şi/sau niveluri GH modest crescute şi IGF-1 < 2,5 x LSN (limita superioară a normalului);
- ca terapie adiţională la pacienţii parţial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinaţie analog de somatostatin şi Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală;
- doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp este asociat cu apariţia disfuncţiilor valvulare cardiace. Deşi la pacienţii care primesc dozele convenţionale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienţii care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizaţi ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH şi de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul şi Lanreotidul par a fi echivalenţi din punctul de vedere al controlului simptomatologiei şi al scăderii hipersecreţiei de GH.

Efecte adverse: abdominale, în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici şi sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreţiei de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienţi. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generaţia a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente şi mai severe.

c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) se leagă de receptorii celulari de suprafaţă ai hormonului de creştere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale şi/sau radioterapeutice şi la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentraţiei de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinaţie cu un agonist de somatostatin şi/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcţiei hepatice, cefalee şi artralgii. Precauţii şi atenţionări: dimensiunile tumorii pot creşte rar (< 2% din pacienţi), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degrabă, din cauza absenţei tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienţii la care nu s-a obţinut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie şi tratament medicamentos sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenţia chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenţionale.

Eficacitatea şi efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicaţiile radioterapiei: insuficienţă hipofizară, nevrită optică, complicaţii cerebrovasculare, creşterea riscului de apariţie a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficienţa hipofizară este cea mai frecventă complicaţie şi se amplifică odată cu trecerea timpului, ajungând la rate de 25 - 50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10 - 15 ani de la intervenţie.

Protocol de tratament

Indicaţii:

• Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opţiune la majoritatea pacienţilor, indiferent de mărimea tumorii, oferind şansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practicată şi în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienţi la care invazia locală face puţin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale.

• În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.

• Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficienţă cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin până la normalizarea parametrilor clinici pentru maximum 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.

• Postoperator, în cazul în care rezecţia nu este completă şi boala nu este controlată, se va opta pentru:

- administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agonişti dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, pegvisomant sau terapie combinată); sau
- reintervenţia chirurgicală; sau
- radioterapie.

• La pacienţii cu contraindicaţii operatorii, precum şi selecţionat la acei pacienţi la care terapia chirurgicală are puţine şanse de reuşite (de exemplu, tumorile hipofizare mari, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecţiei complete a tumorii este de sub 40%) se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatină de generaţia I - vezi figura 1).

III. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină

1. Categorii de pacienţi eligibili

Pacientul prezintă acromegalie*) în evoluţie şi se încadrează în una din următoarele situaţii:

A. Postoperator, în condiţiile menţinerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante

B. Pacienţii care au contraindicaţie chirurgicală motivată medical şi specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observaţie sau de selecţionat pacienţii care au şanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)

C. Pacienţi operaţi şi iradiaţi, nevindecaţi după dubla terapie

D. La pacienţii sub 18 ani**), indicaţia, schema de tratament şi posologia vor fi individualizate.

_____

*) Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 250 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**) Cazurile vor fi supuse discuţiei în consiliile medicale din centrele universitare în care se fac evaluarea, diagnosticarea şi recomandarea terapiei (opinia comisiei de experţi).

2. Evaluări pentru iniţierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a) Supresia GH în test oral de toleranţă la glucoză - OGTT (75 g glucoză p.o. la adulţi, respectiv 1,75 g/KgC, maximum 75 g la copii)

Data	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienţii cu diabet zaharat.

b) Curba de GH seric în 24 de ore (minimum 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienţii cu diabet zaharat. Media GH pe 24 de ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.

c) IGF1. Cel puţin două valori crescute, în prezenţa tabloului clinic sugestiv, susţin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puţin 12 săptămâni de la intervenţia chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil, IRM cu substanţă de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absenţa restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condiţiile criteriilor a), b) sau c) prezente nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicaţiilor (susţinute prin documente anexate), a terapiei urmate şi a contraindicaţiilor terapeutice (susţinute prin documente anexate)

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni şi evidenţia complicaţiile şi a indica medicaţia adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienţii diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: prolactină, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbaţi)
- Examen oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiogramă (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicaţii:

- Consult cardiologic clinic, ecocardiografie - criterii pentru complicaţiile cardiovasculare
- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea şi tratarea polipilor colonici cu potenţial malign
- Polisomnografie - criterii pentru depistarea şi tratarea sindromului de apnee de somn
- Ecografie tiroidiană

IV. Doze

Lanreotid (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulatoriu sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile, sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 de zile. În condiţii de eficienţă scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotid Autogel la 56 de zile timp de 3 luni, se va creşte doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 de zile.

Octreotid (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulatoriu sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 de zile), timp de 3 luni. În condiţii de eficienţă scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 de zile. Pentru pacienţii insuficient controlaţi cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 de zile timp de 3 luni, doza se poate creşte la 40 mg/28 de zile.

Pentru pacienţii cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentraţii de GH bazal sub 1 ng/l şi cu niveluri scăzute de IGF-1, se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate creşte intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel), la recomandarea medicului endocrinolog.

Pasireotid (Pasireotid LAR)

Administrarea se va face în ambulatoriu sau spitalizare de zi (la iniţiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienţii la care nivelurile hormonului de creştere (GH) şi/sau factorului de creştere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacţiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

V. Monitorizarea pacienţilor cu acromegalie în timpul terapiei cu analogi de somatostatină

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH în OGTT, IGF1 seric, glicemie à jeun şi hemoglobina glicozilată (la pacienţii diabetici);
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcţie de volumul tumoral şi extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice;
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariţia manifestărilor sugestive de litiază biliară);
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual);
- EKG şi analize curente;
- ecocardiografie la cei trataţi cu Cabergolină cel puţin 5 ani (anual).

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea iniţială. Pacienţii cu valori hormonale parţial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică

A. Criterii de control terapeutic optim:

• Simptomatologie controlată
• GH bazal (random) ≤ 1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml
• IGF1 = 1 - 1,3 X LSN pentru vârstă şi sex

B. Criterii pentru răspuns parţial (incomplet):

• Simptomatologie controlată
• GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% faţă de GH bazal înainte de tratament
• IGF1 > 1,3 x LSN, dar redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială

3. Criterii de ineficienţă terapeutică

• Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
• GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% faţă de GH bazal înregistrat înainte de tratament
• IGF1 > 1,3 x LSN, care nu s-a redus cu ≥ 50% din valoarea iniţială (apreciată cu aceeaşi metodă de dozare după acelaşi standard)
• Masa tumorală hipofizară evolutivă

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacienţilor, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienţii trebuie introduşi şi monitorizaţi în Registrul naţional de acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

VI. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu analog de somatostatin

• Pacienţii care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doza maximă (în condiţiile în care creşterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceştia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică antitumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.

• Pacienţi cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2-4 mg/săptămână (minimum 3 luni doză maximă) în cazul în care se încadrează în categoria de insuficienţă terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator, pacienţii pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicaţii operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generaţia I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

• Apariţia reacţiilor adverse sau contraindicaţiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
• Complianţă scăzută la tratament şi monitorizare

VII. Criterii de includere pentru tratamentul cu blocanţi de receptor al GH: Pegvisomant

1. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, operaţi/neoperaţi, dar cu contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală, iradiaţi sau neiradiaţi, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină şi nu au îndeplinit criteriile de eficienţă a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiaşi protocol)

2. Pacienţii cu acromegalie în evoluţie, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină

VIII. Doze Pegvisomant

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcţie de concentraţia serică de IGF1. Concentraţia serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creşterea cu câte 5 - 10 mg/zi (sau scăderea dozei) pentru a aduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta şi sexul pacientului şi pentru menţinerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depăşească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reuşeşte să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

Pacienţii vor fi îndrumaţi către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

a) determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creşterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce şi menţine concentraţia serică de IGF1 în limitele normale (1 - 1,3 X LSN) pentru vârsta şi sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim;

b) determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creşterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) imagistică - rezonanţă magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;

b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficienţă;

c) examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) şi acuitate vizuală pentru supravegherea complicaţiilor neurooftalmice, fund de ochi;

d) biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicaţiile metabolice.

C. Anual, în plus faţă de investigaţiile de la punctul B:

a) analize hormonale pentru depistarea insuficienţei hipofizare: LH şi FSH seric, cortizol, TSH şi T4 liber, testosteron/estradiol la pacienţii iradiaţi;

b) consult cardiologic clinic, EKG, opţional ecocardiografie pentru complicaţiile de cardiomiopatie.

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficienţă terapeutică optimă), medicaţia cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active.

Dacă nu se obţine controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină şi Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.

Medicul curant are la dispoziţie instrumente care pot facilita monitorizarea pacienţilor, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) şi ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienţii trebuie introduşi şi monitorizaţi în Registrul naţional de acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

- Creşterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel iniţial +/– apariţia complicaţiilor oftalmologice/neurologice
- Creşterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului, asociată cu orice creştere a concentraţiei plasmatice a bilirubinei totale
- Lipsa de complianţă a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului

XI. Algoritm terapeutic*)

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei, adaptat după:

Giustina A., Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4): 667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330

*) Algoritmul terapeutic este reprodus în facsimil.

[1]) Dacă abordarea chirurgicală nu este fezabilă.

[2]) Postoperator, la pacienţi cu niveluri de GH moderat crescute şi IGF1 < 2,5 X LSN.

Control optim: valori normale ale GH bazal şi IGF1 (în situaţia tratamentului primar/preoperator cu SSA - vezi recomandări la criterii de excludere)

Necontrolat: orice altă situaţie în afară de control optim

SSA: analog de somatostatină de generaţia I, octreotid sau lanreotid

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienţii cu contraindicaţii operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficienţă cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecţionat, la pacienţii care au şanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienţii cu creşteri moderate ale IGF1 (< 2,5 x LSN) şi semne şi simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonişti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament iniţial adjuvant.

La pacienţii cu boală moderat severă şi niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la Cabergolină după 3 luni se recomandă iniţierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomandă iniţierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la 56 de zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

• administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul este sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacienţii care îndeplinesc criteriile de răspuns parţial):

- Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni;
- Octreotidum LAR 30 mg im la 28 de zile, până la 40 mg la 28 de zile;

• administrarea Pegvisomant în monoterapie;

• evaluarea reinterventiei chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, se va continua cu aceeaşi doză până la 3 ani la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi. Vor fi evaluaţi anual, pentru aprecierea eficienţei şi

siguranţei tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

• tratament combinat: analogi de somatostatină de generaţia I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 de zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 de zile), asociat cu Pegvisomant (doza maximă de 30 mg/zi);

• terapie cu analogul de somatostatin de generaţia a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcţie de profilul clinic şi paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obţinut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/ 4 săptămâni este suboptimal (clinic şi paraclinic), se va recomanda creşterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficienţă terapeutică optimă, medicul curant va putea lua în considerare una dintre variantele de mai jos:

• radioterapie;

• tratament combinat: Pegvisomant şi Pasireotide.

Pentru pacienţii cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară a IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariţia unor reacţii adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianţă a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienţii iradiaţi şi 5 ani la cei neiradiaţi, în cazul pacienţilor cu control terapeutic optim, medicaţia cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistenţa bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările iniţiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranţă orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienţilor cu răspuns parţial şi al pacienţilor cu răspuns optim, dar cu istoric şi investigaţii imagistice hipofizare care susţin improbabilitatea vindecării bolii (absenţa tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicaţia cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

XII. Prescriptori:

Tratamentul este iniţiat de către medicii endocrinologi şi poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală", în dozele şi pe perioada recomandată în aceasta.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 8, cod (H006C): TUMORILE NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Clasificarea OMS a tumorilor neuroendocrine gastroentero-pancreatice (2017) (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2017) recunoaşte următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)

2. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)

3. Tumori(Neoplasme) neuroendocrine bine diferenţiate, NET G3 (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)

4. Neoplasme neuroendocrine slab diferenţiate (Carcinoame neuroendocrine), NEC G3 (cu celule mici sau cu celule mari) (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)

5. Neoplasme mixte neuroendocrine - nonneuroendocrine, MINEN (tumori neuroendocrine + adenocarcinoame/carcinoame scuamoase) G1-G3

Grading-ul tumoral, pe baza indicelui de proliferare Ki-67, propus de ENETS (Rindi G, et al. Virchows Arch. 2006; 449: 395 - 401):

Grading propus pentru TNE

Grad	Indexul mitotic (10 HPF*))	Indicele Ki-67 (%)
G1	< 2	< 3
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puţin 500 celule în ariile cu cel mai mare număr de mitoze ("hot spots"); pentru determinarea indexului Ki-67 evaluarea vizuală ocazională nu se recomandă, ci se recomandă numărarea manuală pe imagini printate.

Indexul mitotic se exprimă ca număr de mitoze pe 10 HPF (high power field = 0,2 mm^2), cel puţin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze şi se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm^2).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecţia chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia ţintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucţia prin radiofrecvenţă, rezecţia chirurgicală), precum şi terapiile biologice: inhibitorii de mTOR şi inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecţia chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficace în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid şi în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID şi Lanreotid autogel, studiul Clarinet şi Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 şi G2, de ansă mijlocie, care au progresat, şi în tumorile neuroendocrine pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranţă al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt şi cazuri rezistente la tratament.

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Examenul histopatologic cu imunohistochimie este obligatoriu

Imunohistochimie pozitivă pentru markerii pan-neuroendocrini: cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală (NSE), CD56, ATRX/DAXX, receptori somatostatinici.

Obligatoriu pentru încadrarea diagnostică este pozitivitatea a minim 2 markeri (cromogranina A, sinaptofizina, enolaza specific neuronală, CD56, receptori somatostatinici).

Pentru stabilirea agresivităţii tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecţionate sunt necesare coloraţii specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptorii de somatostatin.

2. Imagistica

Metodele imagistice tradiţionale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen şi pelvis, RMN abdomen şi pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu technetiu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenţia o tumoră primară sau metastatică, fără a putea preciza însă natura neuroendocrină.

Metodele imagistice moleculare cu specificitate mai mare sunt: scintigrafia receptorilor de somatostatină Octreoscan, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) cu trasori selectivi cum ar fi 11C-5HTP sau 68Galium sau F-DOPA (fluoro dihidroxi-fenilalanina). PET-CT-ul cu 18-FDG este utilă doar în identificarea TNE slab diferenţiate, anaplazice şi a extinderii lor.

3. Criterii biochimice umorale

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide şi pancreatice şi este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienţii cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subţire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei şi a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxiindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid şi cu crizele carcinoide.

Markerii umorali specifici pentru diverse tipuri de tumori neuroendocrine sunt: gastrină, insulină, glucagon, ACTH - like, VIP, calcitonină, normetanefrine/metanefrine, VIP etc.

4. Clinica

1. Sindromul carcinoid (flush, diaree, obstrucţie bronşică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)/manifestări legate de sindromul funcţional specific (gastrinom, vipom, somatostatinom, insulinom

etc.)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucţie intestinală, sindrom Cushing, acromegalie etc.)

3. Asimptomatic

Diagnosticul pozitiv de TNE se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE sau CD 56, etc **şi** indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE şi permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie şi cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptorii de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecţionate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice şi NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare şi/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia), scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A şi/sau serotonină şi/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificaţie clinică susţin diagnosticul de TNE funcţională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susţin diagnosticul în cazurile respective.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagonişti de receptori H2; insuficienţă renală; HTA; insuficienţă cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreţii hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnosticheazǎ prin teste specifice care evidenţiazǎ hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în ţesutul tumoral (imunohistochimic).

Metode terapeutice:

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducţională în boala avansată/metastatică;

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablaţie prin radiofrecvenţă (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 şi G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcţionale sau nefuncţionale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanţ imagistic de urmărire, se constată creşterea tumorii, apariţia recidivei locoregionale sau a metastazelor.

Nu există încă nici o indicaţie de folosire a analogilor de somatostatină **cu scop adjuvant în TNE G1 sau G2**, indiferent de localizarea tumorii primare sau pentru tratamentul posibilelor metastaze microscopice (ESMO 2012).

4. Chimioterapia sistemică (temozolomid plus capecitabina, 5FU plus leucovorin+/- oxaliplatin/irinotecan etc.)

5. Radioterapia externă pentru metastazele osoase şi cerebrale;

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC şi Luteţiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

PROTOCOL DE TRATAMENT

I. Principii

1. Rezecţia chirurgicală radicală sau citoreducţională a tumorii primare şi metastazelor este indicaţia primară, utilă în orice moment al evoluţiei bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferenţiate, anaplazice, dar şi pentru TNE pancreatice G1, G2 local avansate/metastazate.

Se poate asocia cu analogi de somatostatină, dacă prezintă elemente clinice de sindrom carcinoid clinic manifest, pentru care analogii de somatostatină devin terapie adjuvantă.

3. Tratamentul cu analogi de somatostatină controlează eficient simptomatologia clinică, nivelul seric de hormoni şi progresia tumorală.

Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 şi G2, de ansă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creştere a supravieţuirii fără progresie la pacienţii cu NET pancreatice şi intestinale cu Ki-67 < 10%, care au prezentat stabilitatea bolii la includerea în studiu, indiferent de volumul tumoral hepatic. De asemenea, studiul Clarinet OLE a dovedit o creştere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28 zile la pacienţii incluşi în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are şi efect antitumoral.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referinţă.

5. Tratamentul medical imunologic cu Interferon.

II. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină:

1. Diagnostic histopatologic de tumoră neuroendocrină G1/G2, cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A+/- sinaptofizină, +/- NSE+/- marker specific pentru TNE pancreatice funcţionale şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncţionale G1/G2, de ansă intestinală mijlocie sau cu localizare primară necunoscută la care s-au exclus localizările de altă origine decât ansa intestinală mijlocie, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 şi un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng şi rect), la pacienţii adulţi cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic şi imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE şi obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezenţa elementelor clinice de sindrom carcinoid şi unul dintre markerii serici crescuţi (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferenţiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiţia să fie însoţită de elemente clinice de sindrom carcinoid şi confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezenţa receptorilor de somatostatină SSTR 2 şi SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumorile neuroendocrine diferenţiate, funcţionale, cu secreţii hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină etc.) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcţie de hormonul secretat şi imunohistochimia specifică) vor necesita şi o corecţie a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstraţi în masa tumorală.

Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină: unul din următoarele criterii combinate sau unice

a. 1 + 2 sau 1 + 3 sau 1 + 6

b. 4

c. 5

III. Criterii de urmărire terapeutică

a. simptomatologie clinică de sindrom carcinoid/sindrom funcţional

b. markeri serici: cromogranina A, serotonina, 5-HIAA sau specific

c. evaluarea răspunsului tumoral (imagistic)

Prima evaluare se efectuează după 3 - 6 luni de tratament (a + b), apoi la 6 luni de tratament (a + b + c).

Orice mărire a dozei de tratament (în limitele permise de protocol) necesită reevaluare la 3-6 luni (a + b).

Rezultatele evaluării:

• ameliorarea/controlarea simptomatologiei clinice

• scăderea concentraţiilor plasmatice ale markerilor hormonali

• stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menţinerea aceleiaşi doze.**

În caz contrar se recomandă creşterea dozei, în limitele prevăzute de protocol.

IV. Posologie

1. Octreotid (forme cu eliberare prelungită - LAR) 30 mg i. m. la fiecare 4 săptămâni (28 de zile), cu posibilitatea creşterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

• Pentru tratamentul pacienţilor cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcţionale gastroentero-pancreactice (RCP Octreotid LAR) doza iniţială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

2. Lanreotid Autogel 120 mg - soluţie injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conţine acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza iniţială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Ţinând cont de variabilitatea sensibilităţii tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecţii test de analogi de somatostatină cu acţiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreţii tumorale) şi toleranţă.

Doza iniţială este de o injecţie de Lanreotid autogel s.c. profund la fiecare 28 zile sau Octreotid LAR 30 mg, i. m. odată la 28 de zile. Doza maximă de Octreotid LAR este de 60 mg/28 zile, iar de Lanreotid autogel 120 mg/28 zile.

În lipsa răspunsului la doza maximă cu unul dintre analogii de somatostatin se recomandă reevaluarea pacientului într-o clinică medicală, gastroenterologică, endocrinologică sau oncologică şi schimbarea recomandării terapeutice cu celălalt analog de somatostatină (dacă a fost pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile va trece pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile sau invers dacă a fost pe Lanreotid autogel 120 mg/28 zile va trece pe Octreotid LAR 60 mg/28 zile)

Administrarea se va face în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului prescriptor, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacităţii, reacţiilor adverse şi vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

V. Monitorizarea tratamentului

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Naţional de Tumori Endocrine de la Institutul Naţional de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătăţii, din momentul în care acesta va deveni funcţional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

• după trei-şase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată

• dacă se menţine controlul terapeutic, cel puţin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul şi doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament

• dacă preparatul şi doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creşterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a terapiei

• progresia bolii, evidenţiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absenţa simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

• apariţia reacţiilor adverse severe sau a contraindicaţiilor

• lipsa de complianţă la tratament şi monitorizare

• decesul pacientului

VII. PRESCRIPTORI: medicii endocrinologi şi/sau oncologi şi/sau gastroenterologi."

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)
DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)

I. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (F0 - F3)

1. Criterii de includere

a) Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3

b) Pacienţi care au fost în tratament antiviral anterior (experimentaţi) cu peg-interferon + Ribavirină - cu fibroză F0, F1 şi F2, F3

c) Pacienţi cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase).

d) Pacienţi cu coinfecţie VHB-VHC - Pacienţii cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC

e) Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice

f) Pacienţi cu afecţiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*) sau
- Testul FIB-4
- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
- Fibromax sau
- PBH

_____

*) În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

*) În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare şi determinările anterioare sau curente care arată absenţa fibrozei (F0) sau existenţa fibrozei F1 sau F2 sau F3 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecţie ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC. (se ia în considerare şi o determinare anterioară (maxim 12 luni)

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST)

e) Hemograma

f) Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);

g) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)

h) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicaţii

a) Comorbidităţile extra-hepatice severe care implică o durată de viaţă limitată

b) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opţiuni-posologie:

1. **Epclusa:** 1 cp/pe zi cu sau fără alimente
sau
2. **Maviret:** 3 cp/odată pe zi cu alimente
5. Durata tratamentului (săptămâni):
Pacienţii naivi şi experimentaţi
• **EPCLUSA** - 12 săptămâni
• **MAVIRET** - 8 săptămâni
* La pacienţii experimentaţi cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectuează 16 săptămâni
6. Monitorizarea tratamentului
În timpul tratamentului
Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).
Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs şi DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.
La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma
La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
Viremia cantitativă (RVS-12): ARN VHC
7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei
a) **Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):**
- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
b) **Eşec terapeutic:**
ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
8. Prescriptori
Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistriţa-Năsăud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

II. PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ - scor Child - Pugh A
1. Criterii de includere
a) Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).
b) Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).
Pacienţii cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase, cei care monitorizează şi terapia antiretrovirală a pacienţilor cu infecţie HIV).
c) Pacienţii cu coinfecţie VHC-VHB
Pacienţii cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.
d) Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.
e) Pacienţii cu afecţiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
2. Evaluarea pre-terapeutică
a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:
- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*) sau
- Testul FIB-4
- Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
- Fibromax sau
- PBH

_____
* În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode
* În cazul în care FIB-4 este în intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode
Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare şi determinările anterioare sau curente care arată existenţa fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.
Atunci când ciroza este evidentă (clinic,imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.
b) ARN-VHC (peste limita de detecţie ≥15 UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia în considerare şi o determinare anterioară (maxim 12 luni)
c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
e) Hemograma
f) Albumina serică
g) Bilirubina
h) TP (INR)
i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
j) Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portalhipertensivă)
m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea şi evaluarea contraindicaţiilor din punct de vedere al specialităţii respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
n) Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).
o) Genotiparea (opţională) - poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **şi în funcţie de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată.**
3. Criterii de excludere/contraindicaţii
a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh> 6 puncte
b) Comorbidităţile extra-hepatice care implică o durată de viaţă limitată
c) Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opţiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret
4. Tratament cu una dintre următoarele opţiuni-posologie:

1. **Epclusa:** 1 cp/zi cu sau fără alimente
sau
2. **Maviret:** 3 cp/odată pe zi cu alimente
5. Durata tratamentului (săptămâni):
a) Pacienţii naivi
• **EPCLUSA** - 12 săptămâni
• **MAVIRET** - 8 săptămâni
* Pentru EPCLUSA trebuie luată în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienţii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.
b) Pacienţii experimentaţi:
• **EPCLUSA** - 12 săptămâni
• **MAVIRET** - 12 săptămâni
* Pacienţii experimentaţi cu genotip 3 identificat trebuie trataţi cu MAVIRET 16 săptămâni
* Pentru EPCLUSA trebuie luată în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienţii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris
6. Monitorizarea tratamentului
În timpul tratamentului
Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creşterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs şi DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.
La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST şi analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).
La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:
Viremia cantitativă **(RVS-12):** ARN VHC
Notă: Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluaţi ulterior la fiecare 6 luni biochimic şi ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS şi HCC deşi mai redus, se menţine)
7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului
a) **Răspuns viral susţinut (RVS-12):**
- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului
b) **Eşec terapeutic:**
ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
8. Prescriptori
Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistriţa-Năsăud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSUL HEPATITIC C
A. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) şi pacienţi cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente
- **Epclusa** 1 cp/zi,+RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**
* La pacienţii cu **scor Child C** se administrează iniţial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.
** la pacienţii cu contraindicaţie sau intoleranţă la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectuează **24 săptămâni**
** la pacienţii cu contraindicaţie sau intoleranţă la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectuează **24 săptămâni**
Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap II.
B. Pacienţi cu infecţie cronică VHC şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) şi cei hemodializaţi
B.1. Pacienţi cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată şi afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) şi cei hemodializaţi
• **Maviret** fără ajustarea dozei şi posologiei prevăzută la cap I pct. 4 şi 5 şi cap II pct. 4 şi 5
• **Epclusa** fără ajustarea dozei şi posologiei prevăzută la cap I pct. 4 şi 5 şi cap II pct. 4 şi 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante
B.2. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) şi afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) şi cei hemodializaţi
• **Epclusa** fără ajustarea dozei şi posologiei prevăzută la cap I pct. 4 şi 5 şi cap II pct. 4 şi 5,
Nota. La pacienţii cu afectare renală severă (inclusiv hemodializa) care necesita administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informaţiile privind ajustarea dozei.
Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **iniţierea şi monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, şi după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situaţia o impune, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase potenţiale.
C. pacienţi cu transplant hepatic
• **Epclusa**:
- 1 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată - scor Child - Pugh A). Se poate lua în considerare adaugărea Ribavirinei la pacienţii cu genotip 3.
- 1 cp/zi, +RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informaţiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C).
• **Maviret** - 3 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată - scor Child - Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienţii experimentaţi, cu genotip 3
Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.
D. pacienţi cu transplant renal
• **Maviret 3 cp/zi, 12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată - scor Child - Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de **16 săptămâni** la pacienţii experimentaţi cu genotip 3.
Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.
E. pacienţi reinfectaţi cu VHC
Reinfecţia cu VHC se defineşte ca reapariţia ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obţinerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).
Reinfecţia este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:
- utilizatorii de droguri intravenoase,
- pacienţii HIV pozitivi,
- persoanele care au contacte sexuale cu parteneri multipli, necunoscuţi sau contacte sexuale neprotejate (în

special bărbaţii care au contacte sexuale cu alţi bărbaţi)
- persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenţii chirurgicale, intervenţii dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),
- utilizarea aceluiaşi instrumentar pt. diverse proceduri nonmedicale - (ex. piercing, tatuaje, manichiură),
- persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, poliţişti etc.),
- persoane instituţionalizate (ex. deţinuţi)

Având în vedere importanţa profilaxiei reinfecţiei, medicii prescriptori vor informa pacienţii de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecţie, ca şi asupra mijloacelor de prevenire a reinfectării în funcţie de categoria de risc la care aceştia se încadrează, pacientul luând la cunoştinţă prin semnarea consimţământului informat.

Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecţie VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obţinerea RVS) au indicaţie de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicaţie pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durata tratament, monitorizare şi criterii de evaluare a rezultatului medical).

IV. CATEGORII DE PACIENŢI PEDIATRICI - COPII ŞI ADOLESCENŢI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 3 ŞI < 18 ANI CU INFECŢIE CU VHC ELIGIBILI

1. Pentru pacienţii pediatrici criteriile de includere, evaluarea pre-terapeutică, criteriile de excludere, contraindicaţiile, monitorizarea tratamentului şi criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 1, 2, 3, 6 şi 7 de la cap I

2. Contraindicaţiile specifice pentru pacienţii pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicaţie antivirală cu acţiune directă pentru vârsta pediatrică

3. Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor şi ţine cont de factorii de risc asociaţi infecţiei VHC.

Tratament, durata de administrare

1. Pacienţi cu fibroză F0-F3 naivi şi experimentaţi la tratamentul cu interferon şi pacienţi cu ciroză hepatică compensată scor Child A naivi la tratamentul cu interferon

• COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**), **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 3 şi < 18 ani - doze conform tabelului

Epclusa (Combinaţia Sofosbuvir + Velpatasvir) - doze conform tabelului

Greutate (kg)	SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR
> 30	1 tb/zi (400 mg + 100 mg) 12 săptămâni
17 - 30	200 mg/50 mg*) - 12 săptămâni

*) Modalitatea de administrare a dozei va fi decisa de medicul prescriptor.

• COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei
- pentru categoria de pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, **8 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepţia genotipului 3; pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani fără ciroză compensată experimentaţi la tratamentul cu interferon şi genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

2. Pacienţi cu ciroză hepatică compensată scor Child A experimentaţi la tratamentul cu interferon

• COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)** 1 cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 3 şi < 18 ani - doze conform tabelului de la pct. 1

• COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei
- pentru categoria de pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, **12 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepţia genotipului 3; pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani cu ciroză compensată experimentaţi la tratamentul cu interferon şi genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

3. Pacienţi infectaţi VHC posttransplant hepatic,

• COMBINAŢII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR **(Epclusa)**1 cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 3 şi < 18 ani - doze conform tabelului de la pct. 1

• COMBINAŢII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR **(Maviret),** 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei
- pentru categoria de pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, **12 săptămâni** la orice genotip cu excepţia genotipului 3 şi **16 săptămâni** pentru genotip 3

Pentru pacienţii infectaţi VHC posttransplant hepatic, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

PRESCRIPTORI

Medicii pediatri cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică şi medicii din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistriţa-Năsăud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea şi CASAOPSNAJ.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR

I. Definirea afecţiunii:

Terapia imunomodulatoare a pacienţilor cu scleroză multiplă trebuie să se desfăşoare - aşa cum prevăd şi recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secţii de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialişti şi primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competenţa şi experienţa necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii şi controlul reacţiilor secundare în această patologie, aflate în unităţi medicale în care există dotările cu aparatura de investigaţii necesară realizării acestor activităţi specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secţii de neurologie au fost elaborate, şi vor fi periodic revizuite şi adaptate cerinţelor ghidurilor internaţionale, de către Comisiile de Neurologie şi Neurologie Pediatrica ale Ministerului Sănătăţii. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul ţării, şi să fie într-un număr suficient de mare pentru a-şi desfăşura activitatea în condiţii optime, iar pacienţii cu această afecţiune din orice parte a ţării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr şi una dintre cele mai invalidante afecţiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar şi copii în perioada de dezvoltare având deci implicaţii socio-economice semnificative dar şi determinând o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată şi la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluţiei bolii eficient aprobat în acest moment la pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă, pe plan intern şi internaţional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienţi:

• Sindromul clinic izolat (CIS);
• Forma cu recurenţe şi remisiuni;
• În stadiile iniţiale ale formei secundar progresive;
• Pentru recurenţele care pot să apară în formele progresive de boală;
• Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internaţional).

Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundară a invalidităţii severe (fizice şi mintale) la pacienţii cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecţiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienţă au evidenţiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât şi s.c., pentru glatiramer acetat şi pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se iniţiază în formele mai avansate de boală.

Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului

imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanata (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Iniţierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticaţi cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor şi progresia bolii către acumularea dizabilităţii, permiţând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticaţi la vârstă mică cu scleroză multiplă, şi implicit o calitate bună a vieţii.

II. Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

• Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);

• Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);

• Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.

• Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

III. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:

• Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;

• Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:

- tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă([1]);

- afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.

([1]) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alţi agenţi cu mecanism de acţiune similar.

• Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;

• Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice([2]);

([2]) În situaţii speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menţionate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii şi alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (ref. mai jos).

- sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);

- alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

• Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);

• Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situaţie medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării şi stabilizarea efectelor acesteia.

• Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniţia tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.

• Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;

• Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.

• Vârsta sub 2 ani

Acest protocol terapeutic pentru România îşi însuşeşte în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.

Pentru femeile care îşi planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.

Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;

- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opţiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepţiei.

IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod

Pentru vârsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi).

În situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza şi la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

- examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
- evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicaţia)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Întreruperea temporară a tratamentului

În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.

Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:

- Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;
- Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;
- Reacţii adverse severe.

În caz de eşec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

• Întreruperea tratamentului imunomodulator;
• Schimbarea medicamentului imunomodulator;
• Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:
- sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
- boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.
• Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:
- pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
• Asocierea altor medicamente simptomatice
• Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
• Administrarea unui medicament imunosupresor

VI. Prescriptori:

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă

CLASE DE MEDICAMENTE

*• **INTERFERON BETA 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicaţii, doze şi mod de administrare).*

Indicaţii la iniţierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

Doze şi mod de administrare:

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.
- La copii cu Scleroza Multipla, începând cu vârsta de 12 ani se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu 1/4 flacon, primele 3 administrări, apoi 1/2 flacon, următoarele 3 administrări, 3/4 flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

*• **INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară***

Indicaţii la iniţierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
- Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla de la vârsta de 12 ani

Doze şi mod de administrare:

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringa preumplută poate fi realizată prin iniţierea tratamentului cu creşteri ale dozei cu 1/4 pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

Observaţie: prezintă uneori avantajul unei mai bune complianţe datorită frecvenţei mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenţie în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienţii foarte tineri.

*• **INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată***

Indicaţii la iniţierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.
- Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, peste 2 ani, conform RCP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf)

Doze şi mod de administrare:

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienţii cu vârsta între 12 şi 18 ani, se se va administra: săpt 1 - 2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; săpt 3 - 4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână.
- La pacienţii cu vârsta între 2 şi 11 ani (sub 12 ani), se recomanda folosirea formei de prezentare cartuşe, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru această vârsta ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: săpt 1 - 2 - 8 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; săpt 3 - 4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână.

*• **GLATIRAMER ACETAT***

Indicaţii la iniţierea terapiei:

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat.

- Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, începând cu vârsta de 12 ani (https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf)

***Doze şi mod de administrare** (cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa pacientului):*

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;

- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

- Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

- La copiii cu vârsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)

Observaţii:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.

- Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.

- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

• PEGINTERFERON BETA 1-a

Indicaţii la iniţierea terapiei:

- Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

- Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienţii pediatrici, începând cu vârsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrică

Doze şi mod de administrare

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacţiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.

- La distanţă de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.

- La distanţă de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.

- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicaţii şi precauţii

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienţii asociaţi.

Siguranţa şi eficienţa Peginterferon - beta - 1a la populaţia cu vârste < 18 ani şi > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienţii cu insuficienţă renală. Siguranţa administrării acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse

Cele mai frecvente reacţii adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacţiile cutanate la locul injectării şi sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralgii şi cefalee ce survin la câteva ore după administrare).*

_____

**) adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 şi RCP Peginterferon - beta - 1a)*

Pentru a diminua riscul de apariţie a reacţiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

- Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a

- Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare

- Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariţiei eritemului la locul de injectare, se recomandă:

- Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)

- Aplicarea de creme ce conţin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului şi eritemului)

- În cazul apariţiei eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce priveşte sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

- Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.

- Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.

- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)

- Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.

- TSH - periodic

- Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă

• TERIFLUNOMIDUM

Indicaţii la iniţierea terapiei:

- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;

- se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienţii pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiză atentă beneficiu-risc

Doză şi mod de administrare:

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf)

- Copii şi adolescenţi cu greutatea > 40 kg: 14 mg o dată pe zi.

- Copii şi adolescenţi cu greutatea ≤ 40 kg: 7 mg o dată pe zi.

- Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.

- Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observaţii:

- Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;

- Se recomandă precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor şi simptomelor (ex. de infecţii) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se foloseşte în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează să rămână gravide):

- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;

- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;

- Se vor verifica concentraţiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, şi se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentraţie plasmatică mai mică de 0,02 mg/l şi momentul unei concepţii planificate.

• NATALIZUMAB

Indicaţia terapeutică

Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulţii cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienţi:

- Pacienţii cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete şi adecvate de tratament cu cel puţin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepţii şi informaţii privind perioadele de eliminare, sau

- Pacienţii cu SMRR severă, cu evoluţie rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni evidenţiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM) craniană sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

Criterii de includere

Indicaţii la iniţierea terapiei:

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.

- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).

- Copii cu Scleroza Multipla, ca medicaţie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicaţie (doar atunci când forma de boală este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic şi imagistic).

Doze şi mod de administrare:

- 300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

- 300 mg/doza, o administrare la 6 săptămâni în perfuzie i.v. cu durata de 1 ora.

- 300 mg/doza sc. sub forma a 2 injecţii de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare

Într-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienţilor anti-JCV pozitivi, aflaţi în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienţi trataţi cu dozele administrate în intervalele aprobate şi pacienţi trataţi cu dozele administrate în intervalele prelungite intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni

Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienţii trataţi cu EID (rata riscului = 0,06, IÎ 95% al ratei riscului = între 0,01 şi 0,22).

2 seringi x 150 mg preumplute la 4 săptămâni, SC. Doza care se administrează este de 300 mg.

Indicaţiile, precauţiile şi monitorizarea pacienţilor sunt superpozabile cu Natalizumab 300 mg administrare i.v. (vezi mai sus). A doua injecţie s.c. trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecţie; la o distanţă mai mare de 3 cm de locul de administrare a primei injecţii.

Locurile de administrare ale injecţiei subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a braţului. Injecţia nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de iritaţii, eritem, echimoze, infecţii sau cicatrici.

Administrarea trebuie să fie efectuată într-un serviciu medical avizat, iar pacienţii trebuie să fie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor timpurii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Pacienţii trebuie să fie supravegheaţi în timpul administrării injecţiilor şi timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor şi simptomelor reacţiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării. Pacienţii neexpuşi anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheaţi în timpul administrării injecţiilor subcutanate şi timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor şi simptomelor reacţiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienţii cărora li se administrează în prezent natalizumab şi li s-au administrat deja cel puţin 6 doze, timpul de observaţie de 1 oră după administrarea injecţiei poate fi redus sau eliminat pentru injecţiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienţii nu au prezentat nicio reacţie la injectare.

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la minimum 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

La copii doza este 3 - 5 mg/kg (maxim 300 mg/ doza) o data la 4 luni - în perfuzie iv (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.

- Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

- La pacienţii cu risc crescut de infecţii produse de germeni condiţionat patogeni, inclusiv pacienţii imunocompromişi (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromişi prin tratamente anterioare).

- Asocierea cu alte TMB.

- Malignităţi active cunoscute, cu excepţia pacienţilor cu carcinom bazocelular cutanat.

Observaţii:

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;

- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;

- Monitorizarea clinică, biologică şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

o leucoencefalopatie multifocală progresivă;

o infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;

o insuficienţă hepatică;

o reacţii de hipersensibilitate.

- Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei şi posibila revenire a activităţii bolii după oprirea medicamentului.

- După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potenţialului de beneficiu şi risc. Pacienţii trebuie să fie informaţi din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum

sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul şi prezenţa de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV).

- Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

- Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populaţii.

- Siguranţa şi eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare şi tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate creşte riscul de infecţii, inclusiv infecţii produse de microbi condiţionat patogeni şi este contraindicată.

- Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conştient că natalizumab rămâne în sânge şi are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab.

• ALEMTUZUMABUM

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţii la iniţierea terapiei:

Pacienţii adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice şi/sau imagistice, respectiv:

1. *Pacienţi, netrataţi anterior (naivi), cu cel puţin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puţin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puţin un puseu în ultimele 12 luni) şi cu cel puţin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creşterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.*

2. *Pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puţin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală şi cel puţin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puţin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.*

Doze şi mod de administrare:

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi până la 48 de luni după ultima perfuzie.

Doza recomandată de alemtuzumab este de 12 mg pe zi, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a 2 cicluri iniţiale de tratament şi a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia iniţială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)

- Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.

Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:

- Al treilea sau al patrulea ciclu de tratament: 12 mg/zi, în 3 zile consecutive (doza totală de 36 mg), administrat la minimum 12 luni după ciclul de tratament anterior la pacienţii cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Observaţii:

- Pacienţii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

- La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienţii aflaţi anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă exista leucopenie se va aştepta până la normalizarea numărului de leucocite.

- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranţă:

Pacienţilor trataţi cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului şi ghidul pentru pacient, iar aceştia trebuie informaţi despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a iniţiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicaţia aprobată. În perioada în care se desfăşoară această analiză:

- Tratamentul pacienţilor noi trebuie iniţiat numai la adulţi cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet şi adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) sau la pacienţi adulţi cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

- Pacienţii aflaţi în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizaţi din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcţiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei şi instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

- Funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi pe parcursul acestuia.

- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacţii mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.

- Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

• OCRELIZUMABUM

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei

1. *Tratamentul pacienţilor adulţi cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienţi adulţi trataţi anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.*

2. *Tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce priveşte durata bolii şi nivelul de dizabilitate şi cu caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.*

Doza recomandată

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor adverse severe, cum sunt reacţiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Premedicaţia pentru reacţiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Doza iniţială

Doza iniţială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.

Dozele ulterioare

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la şase luni după prima perfuzie cu doza iniţială. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observaţii:

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii anafilactice.

- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).

- Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienţii care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronşic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată şi permanentă a perfuziei

- administrarea de tratament simptomatic

- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea iniţială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferenţiat de o RAP în ceea ce priveşte simptomele. Dacă se suspectează o reacţie de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat şi permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienţii trataţi cu Ocrelizumab trebuie supravegheaţi pentru orice simptom de RAP timp de cel puţin o oră după terminarea perfuziei.

- Medicii trebuie să avertizeze pacienţii cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

*- **FINGOLIMODUM***

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

***Condiţionare:** capsule de 0,25 mg; 0,5 mg*

Indicaţie terapeutică

*DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă **extrem de activă la următoarele grupe de pacienţi adulţi şi pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste:***

- Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau

- Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

Doza recomandată

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

- Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.

- Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

- Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:

Înaintea administrării primei doze

- efectuarea unui EKG iniţial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.

- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod

- efectuarea unor analize de laborator a funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;

- efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;

- efectuarea unui EKG la sfârşitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.

Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeaşi urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- o zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;

- peste 7 zile în săptămânile 3 şi 4 de tratament;

- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menţionate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescând, depăşesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg şi trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reiniţierii tratamentului):

- Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;

- Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:

• cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;

• când, după intervalul de 6 ore, au loc:

o frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;

o nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;

o interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcţiei hepatice şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatica: Trebuie efectuate analize ale funcţiei hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului şi în lunile 1, 3, 6, 9 şi 12 în timpul administrării terapiei şi, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

- În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

o mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.

o de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fîngolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fîngolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

- În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:

o valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

Contraindicaţii

- Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.

- Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).

- Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).

- Neoplazii active cunoscute.

- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).

- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.

- Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienţii nu au stimulator cardiac.

- Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.

- Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• DIMETHYL FUMARATE

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţie terapeutică

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată

Doza iniţială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreţinere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aştepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenţei hiperemiei faciale şi a reacţiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreţinere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienţi care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacţii adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăţi tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienţii cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu au inclus un număr suficient de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit faţă de cel al pacienţilor mai tineri. Având în vedere modul de acţiune al substanţei active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficienţă renală şi hepatică

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică nu a fost studiată.

Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauţie atunci când sunt trataţi pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.

- La pacienţii trataţi cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei uşoare (număr de limfocite ≥ 0,8 × 10^9/l şi sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.

- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.

- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 10^9/l).

- În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.

- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 10^9/l) care persistă mai mult de 6 luni.

- În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

• CLADRIBINĂ

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicaţie terapeutică

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

Doza recomandată

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni şi una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcţie de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabileşte la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcţie de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcţie de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

Interval de valori ale greutăţii	Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămâna de tratament			
kg	Săptămâna 1 de tratament		Săptămâna 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la < 50	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate

50 până la < 60	*50 mg (5 comprimate)*	*1 cutie cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat*	*50 mg (5 comprimate)*	*1 cutie cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat*
60 până la < 70	*60 mg (6 comprimate)*	*1 cutie cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat*	*60 mg (6 comprimate)*	*1 cutie cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat*
70 până la < 80	*70 mg (7 comprimate)*	*1 cutie cu 4 comprimate + 3 cutii cu 1 comprimat*	*70 mg comprimate)*	*1 cutie cu 4 comprimate + 3 cutii cu 1 comprimat*
80 până la < 90	*80 mg (8 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate*	*80 mg (8 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate*
90 până la < 100	*90 mg (9 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat*	*90 mg (9 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate + 1 cutie cu 1 comprimat*
100 până la < 110	*100 mg (10 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat*	*100 mg (10 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat*
110 şi peste	*100 mg (10 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat*	*100 mg (10 comprimate)*	*2 cutii cu 4 comprimate + 2 cutii cu 1 comprimat*

Distribuţia numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcţie de zile

Numar total de comprimate/săptămâna	*Ziua 1*	*Ziua 2*	*Ziua 3*	*Ziua 4*	*Ziua5*
4	*1*	*1*	*1*	*1*	*0*
5	*1*	*1*	*1*	*1*	*1*
6	*2*	*1*	*1*	*1*	*1*
7	*2*	*2*	*1*	*1*	*1*
8	*2*	*2*	*2*	*1*	*1*
9	*2*	*2*	*2*	*2*	*1*
10	*2*	*2*	*2*	*2*	*2*

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.

Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

- în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,

- cel puţin 800 celule/mm^3 înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienţi cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 60 - 89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă nu au fost stabilite.

Prin urmare, cladribina este contraindicată la aceşti pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Cu toate că importanţa funcţiei hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absenţa datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârstnici

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienţi cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaşte dacă aceştia răspund diferit faţă de pacienţii mai tineri. Se recomandă prudenţă dacă cladribina se utilizează la pacienţi vârstnici, luându-se în considerare frecvenţa potenţial mai mare a funcţiei hepatice sau renale reduse, bolile concomitente şi alte tratamente medicamentoase.

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului

- Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)

- Infecţie cronică activă (tuberculoză sau hepatită)

- Iniţierea tratamentului cu cladribină la pacienţii cu imunitate deprimată, incluzând pacienţii cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor

- Tumoare malignă activă

- Insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)

- Sarcină şi alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de iniţierea tratamentului în anii 1 şi 2 şi cel puţin 6 luni după ultima doză).

• SIPONIMOD

Indicaţie terapeutica

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creştere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurenţelor-, cu boală activă evidenţiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

Doze şi mod de administrare

*Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 şi implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreţinere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9*3*3 (homozigoţi pentru genotipul CYP2C9*3).*

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de iniţiere, cât şi în perioada de întreţinere.

Iniţierea tratamentului

Tratamentul trebuie iniţiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

*Tratamentul se iniţiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 şi 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 şi 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineaţa, cu sau fără alimente Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9*3*3.*

Schema de iniţiere a tratamentului cu siponimod

Pachet/kit de titrare Ziua	*Doză siponimod*	*Număr de comprimate de 0,25 mg*
Ziua 1	*0,25 mg*	*1 comprimat*
Ziua 2	*0,25 mg*	*1 comprimat*
Ziua 3	*0,5 mg*	*2 comprimate*
Ziua 4	*0,75 mg*	*3 comprimate*
Ziua 5	*1,25 mg*	*5 comprimate*

Tratamentul de întreţinere

Doza de întreţinere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

*Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 1 mg pe zi la pacienţii cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.*

*Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 2 mg pe zi la pacienţii cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*2*2).*

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de iniţiere a tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreţinere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Grupe speciale de pacienţi

Siponimod nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

***Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate** hemoleucograma completă, funcţia hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienţilor cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienţi cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecendente de infarct miocardic sau antecendente de insuficienţă cardiacă NYHA clasa I şi II).*

Pacienţii fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentaţie care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testaţi pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienţii fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obţinerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de iniţierea terapiei şi de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienţii cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3 - 4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruieşte pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienţii cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcţiei hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienţii dezvoltă simptome care sugerează o disfuncţie hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

***Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod**, ca măsură de precauţie pentru depistarea de semne şi simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienţii cu următoarele afecţiuni cardiace:*

- bradicardia sinusală (frecvenţă cardiacă < 55 bpm),

- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],

- antecedente de infarct miocardic sau

- antecedente de insuficienţă cardiacă (pacienţi cu NYHA clasele I şi II).

La aceşti pacienţi, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei şi la sfârşitul perioadei de observaţie. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare QTc ≥500 msec, trebuie început un tratament adecvat şi monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte şi trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

***Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate:** hemoleucograma, funcţia hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienţi selectaţi), cardiologică (pacienţi selectaţi). Se vor monitoriza atent toţi pacienţii pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecţii virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) şi alte infecţii oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < 0,2 x 10^9/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x 10^9/l la un pacient căruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de 0,6 x 10^9/l, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.*

***Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare:** Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzmab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.*

Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi

- Sindrom imunodeficitar.

- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.

- Neoplazii active.

- Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

- Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.

- Pacienţi cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceştia nu au stimulator cardiac.

*- Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3).*

- În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

Oprirea tratamentului

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod şi trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienţilor cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în

interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3 - 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Vaccinarea:

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecţii şi, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod şi timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod şi timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puţin eficace."

• OFATUMUMAB

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

I. Indicaţia terapeutică

Tratamentul cu ofatumumab este indicat pacienţilor adulţi cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcţie de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigaţiilor de imagistică medicală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament:

pacienţi adulţi cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcţie de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigaţiilor de imagistică medicală.

2. Criterii de excludere:

- Scor EDSS ≥ 7

- Prezenţa oricăreia dintre contraindicaţiile prezentate în secţiunea IV.

III. Tratament

1. Doze: *Doza recomandată de ofatumumab este de 20 mg, administrată prin injectare subcutanată, după cum urmează:* ***doză iniţială*** *în săptămânile 0, 1 şi 2, urmată de* ***doză de întreţinere lunară****, începând cu săptămâna 4 (Tabel 1).*

Tabel 1. *Modul de administrare al injecţiei cu ofatumumab*

Momentul administrării	***Doză***
Săptămâna 0 (prima zi a tratamentului)	*20 mg*
Săptămâna 1	*20 mg*
Săptămâna 2	*20 mg*
Săptămâna 3	*Nu se administrează nicio injecţie*
Săptămâna 4	*20 mg*
Ulterior, în fiecare lună	*20 mg*

2. Mod de administrare: *Injectare subcutanată. Locurile obişnuite pentru administrarea injecţiilor subcutanate sunt abdomenul, coapsele şi partea superioară a braţului. Se recomandă evitarea tegumentelor cu cicatrici, nevi pigmentari, sau cu alte tipuri de leziuni. Prima administrare a tratamentului cu ofatumumab trebuie realizată sub îndrumarea şi monitorizarea unui profesionist din domeniul sănătăţii.*

3. Perioada de tratament: *Ofatumumab este destinat tratamentului pe termen lung.*

4. Ajustarea dozelor/Grupe speciale de pacienţi:

Nu au fost efectuate studii la pacienţii cu SM cu vârsta de peste 55 ani. Pe baza datelor limitate disponibile, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienţii cu vârsta de peste 55 ani.

Nu se anticipează ca pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică să necesite o ajustare a dozei.

5. Doză(e) omisă(e): *Dacă o injecţie este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, fără a aştepta momentul următoarei doze programate. Dozele ulterioare trebuie administrate la intervalele de timp recomandate (30 zile).*

IV. Contraindicaţii:

- Hipersensibilitate cunoscută (ex: anafilaxie, angioedem) la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.

- Infecţie activă cu virusul hepatitic B (VHB)

- Infecţii active severe, până la rezolvarea acestora

- Neoplazie activă cunoscută

- Status imunocompromis sever

- Diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP)

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Evaluarea pacienţilor anterior iniţierii terapiei cu ofatumumab:

- Toţi pacienţii eligibili pentru care se planifică iniţierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluaţi pentru o posibilă infecţie cu VHB, ca de asemenea şi pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Acesta trebuie să presupună testarea antigenului de suprafaţă al VHB (AgHBs), a anticorpilor antiHBc şi a anticorpilor anti-HBs. Absenţa unei imunităţi împotriva VHB impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare.

- Anterior iniţierii terapiei cu ofatumumab se recomandă screening pentru o infecţie latentă cu Mycobacterium tuberculosis prin test QuatiFERON Gold Plus. În cazul unui test pozitiv pacientul va fi evaluat de către medic specialist pneumolog sau de boli infecţioase pentru stabilirea oportunităţii chimioprofilaxiei.

- Toţi pacienţii eligibili pentru care se planifică iniţierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluaţi pentru o posibilă infecţie cu virusul varicelo-zosterian (VZV), ca de asemenea şi pentru verificarea statusului imunizării împotriva VZV. Aceasta trebuie să presupună testarea IgM şi IgG pentru VZV. Absenţa unei imunităţi împotriva VZV impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare. Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienţii fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu ofatumumab, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obţinerea unui efect complet al vaccinării.

- Anterior iniţierii tratamentului cu ofatumumab se recomandă recoltarea unei hemoleucograme complete şi excluderea unei posibile infecţii sistemice active.

2. Reacţii asociate administrării injecţiei: *Reacţiile asociate administrării injecţiei pot fi sistemice şi locale.*

a) Reacţii sistemice asociate administrării injecţiei

- Reacţiile adverse sistemice asociate administrării tratamentului cu ofatumumab ar putea apărea în decurs de 24 ore de la injectare şi, cu precădere, după prima injecţie. Simptomele cel mai frecvent observate în studiile clinice includ febră, cefalee, mialgie, frisoane şi fatigabilitate. Severitatea acestora a fost predominant (99.8%) uşoară până la moderată. Alte reacţii sistemice asociate administrării injecţiei, raportate după punerea pe piaţă, au inclus erupţii cutanate tranzitorii, urticarie, dispnee şi angioedem şi cazuri rare care au fost raportate ca anafilaxie.

- Unele simptome ale reacţiilor sistemice asociate administrării injecţiei pot să nu se distingă clinic de reacţiile acute de hipersensibilitate de tip 1 (mediate de IgE). Pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută mediată de IgE la ofatumumab nu trebuie trataţi cu ofatumumab.

- Dacă apar, pentru reacţiile sistemice asociate administrării injecţiei se poate administra tratament simptomatic. În studiile clinice a fost observat numai un beneficiu limitat al administrării prealabile a tratamentului cu corticosteroizi, aşadar, nu este necesar tratament prealabil cu corticosteroizi.

b) Reacţii locale asociate administrării injecţiei

- Reacţiile locale asociate administrării injecţiei, observate în studiile clinice, au inclus eritem, edem, prurit şi durere la locul de injectare.

3. Infecţii

- Tratamentul cu ofatumumab poate prezenta risc crescut de infecţii. Se recomandă evaluarea imunităţii pacientului înainte de începerea terapiei.

- Administrarea trebuie întârziată la pacienţii cu o infecţie activă până la rezolvarea acesteia.

- Ofatumumab nu trebuie administrat la pacienţii sever imunocompromişi (de exemplu, neutropenie sau

limfopenie semnificative).

- Dacă diagnosticul de LEMP este suspectat, tratamentul cu ofatumumab trebuie oprit până la excluderea acestuia.

- Toţi pacienţii eligibili pentru care se planifică iniţierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluaţi pentru o posibilă infecţie cu VHB, ca de asemenea şi pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Pacienţii cu infecţie activă cu VHB nu trebuie trataţi cu ofatumumab. Pacienţii cu rezultate serologice pozitive pentru o infecţie anterioară cu VHB (AgHBs negativ şi AC anti-HBc pozitiv) trebuie să consulte un medic specialist în afecţiunile hepatice înainte de începerea tratamentului.

- În cazul pacienţilor care prezintă infecţii recurente/oportuniste se recomandă dozarea imunoglobulinelor serice. Prezenţa hipogamaglobulinemiei trebuie să ducă la evaluarea posibilităţii de administrare a imunoglobulinelor IV.

4. Tratamentul pacienţilor sever imunocompromişi

- Pacienţii sever imunocompromişi nu trebuie trataţi până când tulburările imunitare nu sunt controlate.

- Nu se recomandă utilizarea altor imunosupresoare concomitent cu ofatumumab, cu excepţia corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recidivelor.

- La începerea tratamentului cu ofatumumab după alte terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite, sau la începerea altor terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite după administrarea ofatumumab, trebuie avute în vedere durata şi modul de acţiune a acestor medicamente, date fiind efectele imunosupresoare suplimentare posibile.

5. Vaccinări

- Trebuie administrate toate vaccinurile în conformitate cu recomandările privind imunizările, cu minimum 4 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile vii sau vii atenuate şi, oricând este posibil, cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile inactivate.

- Imunizarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată în timpul tratamentului şi după întreruperea definitivă a acestuia, până la refacerea numărului de limfocite B. Tratamentul cu ofatumumab poate afecta eficacitatea vaccinurilor inactivate.

6. Sarcina şi alăptarea

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepţie în timpul şi timp de 6 luni după ultima administrare a tratamentului cu ofatumumab.

- Tratamentul cu ofatumumab trebuie evitat în timpul sarcinii dacă posibilul beneficiu nu depăşeşte posibilul risc pentru făt.

- Folosirea tratamentului cu ofatumumab nu a fost studiată pentru pacientele care alăptau. În consecinţă, nu se cunoaşte dacă ofatumumab este eliminat în laptele uman şi astfel, nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în această perioadă scurtă de timp.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienţii aflaţi în tratament cu ofatumumab trebuie evaluaţi cel puţin de două ori pe an prin: 1) examinare clinică şi calcularea scorului EDSS, şi analize de sânge: hemoleucogramă, TGO, TGP, GGT. 2) examen IRM cerebral conform indicaţiilor generale de monitorizare din cadrul protocolului de scleroză multiplă

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Scor EDSS ≥ 7

*• **OZANIMOD***

Observaţie: Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

I. Indicaţie terapeutică

Ozanimod este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

II. Criterii de includere în tratament:

Pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu ozanimod pacienţii cu aceasta indicaţie terapeutica care au primit anterior ozanomod, din surse de finanţare diferite de Programul Naţional de boli neurologice-scleroza multipla şi nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

III.Tratament

Doza recomandată şi mod de administrare

Doza recomandată de ozanimod este de 0,92 mg administrată oral cu sau fără alimente o dată pe zi.

Schema de creştere treptată a dozei iniţiale de ozanimod

din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie şi este indicată în tabelul de mai jos. După perioada de 7 zile de creştere a dozei, doza recomandată este de 0,92 mg o dată pe zi.

Zilele 1 - 4	*0.23 mg o dată pe zi*
Zilele 5 - 7	*0.46 mg o dată pe zi*
Ziua 8 şi ulterior	*0.92 mg o dată pe zi*

Reiniţierea terapiei după întreruperea tratamentului:

Este recomandat a se urma aceeaşi schemă de creştere a dozei, descrisă în tabelul de mai sus, atunci când tratamentul este întrerupt timp de:

• 1 zi sau mai mult în timpul primelor 14 zile de tratament.

• mai mult de 7 zile consecutive între Ziua 15 şi Ziua 28 de tratament.

• mai mult de 14 zile consecutive după Ziua 28 de tratament.

Dacă întreruperea tratamentului are o durată mai scurtă decât este menţionat mai sus, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform planificării.

Grupe speciale de pacienţi

Pentru pacienţii cu scleroză multiplă recurent remisivă (SMRR) cu vârsta > 55 ani datele disponibile sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu vârsta peste 55 ani. Se recomandă precauţie la pacienţii cu SMRR cu vârsta peste 55 ani, având în vedere datele disponibile limitate şi potenţialul unui risc crescut de apariţie a reacţiilor adverse la acest grup de vârstă, în special în cazul tratamentului pe termen lung.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (Child- Pugh clasa A şi B). Nu este recomandată administrarea ozanimod la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Siguranţa şi eficacitatea administrării la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi

- Imunodepresie

- Pacienţi cu antecedente, în ultimele 6 luni, de infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, insuficienţă cardiacă decompensată cu necesitatea spitalizării sau insuficienţă cardiacă Clasa III/IV NYHA.

- Pacienţi cu antecedente sau prezenţă de bloc atrioventricular tip II, grad doi sau bloc atrioventricular de gradul trei sau boală de nod sinusal, în afara situaţiei în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcţional.

- Infecţii severe active, infecţii cronice active, cum sunt hepatita şi tuberculoza.

- Neoplasme maligne active.

- Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

- În timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace.

***Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**:*

Bradiaritmie

Iniţierea tratamentului cu ozanimod poate cauza scăderi tranzitorii ale frecvenţei cardiace şi prin

urmare, trebuie urmată schema de creştere treptată a dozei iniţiale, pentru atingerea dozei de întreţinere (0,92 mg) în Ziua 8. Înaintea iniţierii tratamentului cu ozanimod, tuturor pacienţilor li se va efectua o electrocardiogramă pentru a se decela prezenţa oricăror afecţiuni cardiace preexistente.

La pacienţii cu anumite afecţiuni preexistente, se recomandă monitorizarea după administrarea primei doze, conform instrucţiunilor din RCP-ul ozanimod.

Se recomandă precauţie la iniţierea tratamentului cu ozanimod la pacienţii aflaţi sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (de exemplu diltiazem sau verapamil), din cauza efectelor potenţial cumulative asupra scăderii frecventei cardiace. Tratamentul cu betablocante şi blocante ale canalelor de calciu poate fi iniţiat la pacienţii la care se administrează doze stabile de ozanimod. Administrarea concomitentă de ozanimod la pacienţii aflaţi sub tratament cu un betablocant în asociere cu un blocant al canalelor de calciu nu a fost studiată.

Următoarele categorii de pacienţi necesită evaluare cardiologică înaintea iniţierii tratamentului cu ozanimod pentru a se decide dacă tratamentul cu ozanimod poate fi iniţiat în siguranţă şi pentru a se stabili strategia optimă de monitorizare după administrarea primei doze şi pe parcursul tratamentului pe termen lung: antecedente de stop cardiac, boală cerebrovasculară, hipertensiune arterială necontrolată, apnee în somn severă netratată, antecedente de sincopă recurentă sau bradicardie simptomatică, prelungire semnificativă preexistentă a intervalului QT (QTc mai mare de 500 msec) sau alţi factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, pacienţi aflaţi sub tratament cu alte medicamente / diferite de betablocante / blocante ale canalelor de calciu, care pot potenţa bradicardia.

Nu a fost studiată administrarea ozanimod la pacienţii cărora li s-au administrat medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

Funcţia hepatică

Pot apărea creşteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor la pacienţii cărora li se administrează ozanimod. Înaintea iniţierii tratamentului cu ozanimod vor fi avute în vedere valorile recente (din ultimele 6 luni) ale transaminazelor şi ale bilirubinei. În absenţa simptomelor clinice, valorile transaminazelor şi ale bilirubinei trebuie monitorizate în lunile 1, 3, 6, 9 şi 12 de tratament şi periodic ulterior. Dacă se constată valori ale transaminazelor de peste 5 ori limita superioară a normalului, tratamentul cu ozanimod trebuie întrerupt şi va fi reînceput numai după normalizarea valorilor transaminazelor. Pacienţii cu afectare hepatică preexistentă pot prezenta un risc crescut de creştere a valorilor enzimelor hepatice în timpul administrării ozanimod.

Efecte imunosupresoare

Administrarea de ozanimod poate creşte riscul de apariţie a infecţiilor, incluzând infecţii oportuniste, şi poate creşte riscul de dezvoltare a neoplasmelor maligne, inclusiv cele cutanate. Pacienţii cu afecţiuni concomitente sau cu factori de risc cunoscuţi, cum este terapia imunosupresoare administrată anterior, necesită monitorizare atentă.

Infecţii

Ozanimod cauzează o reducere medie a numărului de limfocite în sângele periferic până la aproximativ 45% din valorile iniţiale, ca urmare a reţenţiei reversibile a limfocitelor în ţesuturile limfoide. Prin urmare, ozanimod poate creşte susceptibilitatea faţă de infecţii. Înaintea iniţierii tratamentului cu ozanimod trebuie analizată o hemoleucogramă (HLC) recentă (respectiv din ultimele 6 luni sau după oprirea terapiei imunomodulatoare anterioare), care va include şi numărul limfocitelor.

Se recomandă de asemenea evaluări periodice ale HLC în timpul tratamentului. Dacă se confirmă numărul absolut de limfocite < 0,2 x 10^9/l, terapia cu ozanimod va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori > 0,5 x 10^9/l, moment în care poate fi luată în considerare reiniţierea tratamentului cu ozanimod.

Iniţierea administrării ozanimod la pacienţii cu orice infecţie activă trebuie amânată până la momentul remiterii infecţiei. Dacă un pacient dezvoltă o infecţie gravă pe parcursul tratamentului cu ozanimod, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

LMP a fost raportată la pacienţi trataţi cu modulatori ai receptorului S1P, inclusiv ozanimod. Dacă se suspectează LMP la un pacient aflat în tratament cu ozanimod, tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă se confirmă existenţa acestor simptome, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Imunizări

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea şi siguranţa imunizărilor la pacienţii cărora li se administrează ozanimod. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul tratamentului cu ozanimod şi timp de 3 luni după întreruperea administrării. Dacă imunizarea cu vaccinuri vii atenuate este necesară, acestea trebuie administrate cu cel puţin 1 lună înaintea iniţierii tratamentului cu ozanimod.

Înaintea iniţierii tratamentului cu ozanimod se recomandă imunizarea împotriva virusului varicelozosterian (VVZ) a pacienţilor fără imunitate documentată faţă de VVZ.

Neoplasme cutanate

Deoarece există un posibil risc de dezvoltare de tumori maligne cutanate, pacienţii cărora li se administrează ozanimod trebuie avertizaţi privind expunerea la lumina soarelui, fără protecţie.

Acestor pacienţi nu trebuie să li se administreze fototerapie concomitentă cu radiaţie UV-B sau fotochimioterapie-PUVA.

Edem macular

Apariţia edemului macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost observată pe parcursul terapiei cu ozanimod la pacienţii cu factori de risc preexistenţi sau comorbidităţi. Se recomandă ca pacienţii cu diabet zaharat, uveită sau cu antecedente de retinopatie să fie evaluaţi oftalmologic înaintea iniţierii tratamentului cu ozanimod şi să le fie efectuate controale periodice pe parcursul tratamentului.

Pacienţii ce prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluaţi şi, dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Alte precauţii

Dacă se suspectează apariţia sindromului encefalopatiei posterioare reversibile, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Ozanimod trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu afecţiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară şi boală pulmonară obstructivă cronică.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Din cauza riscului asupra fetusului, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii şi la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace. Înaintea iniţierii tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la acest risc asupra fetusului, trebuie să aibă un test de sarcină negativ şi trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului şi timp de 3 luni după încetarea tratamentului.

Sarcina şi alăptarea

Datele provenite din utilizarea ozanimod la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere, inclusiv avort fetal şi anomalii fetale. În consecinţă, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii iar administrarea trebuie încetată cu 3 luni înaintea planificării unei sarcini.

Ozanimod/metaboliţii acestuia se excretă în lapte la animalele tratate în timpul lactaţiei. Din cauza potenţialului de reacţii adverse grave la ozanimod/metaboliţi pentru sugari, femeile cărora li se administrează ozanimod nu trebuie să alăpteze.

Revenirea activităţii bolii în SM (efect rebound) după oprirea tratamentului cu ozanimod

Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea tratamentului cu ozanimod. Pacienţii trebuie monitorizaţi privind semnele relevante ale unei posibile exacerbări severe sau revenire a activităţii înalte a bolii la oprirea administrării ozanimod şi trebuie instituit tratamentul adecvat, după caz.

Anexa Nr. 1

Alemtuzumab - criterii de selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentului

Înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab	*Calendar*		
	Iniţial	*Cu 6 săptămâni*	*Cu 2 săptămâni*

			înainte	*înainte*
Teste de screening recomandate:	*• Pacienţii trebuie evaluaţi atât pentru infecţia tuberculoasă activă, cât şi pentru infecţia inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. • Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienţii cu risc ridicat de infecţie cu virusul hepatitei B (VHB) şi/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauţie în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienţi identificaţi ca fiind purtători de VHB şi/sau VHC. • Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât şi anual după încheierea tratamentului.*	*X*		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		*X*		
Valorile creatininei serice		*X*		
Teste ale funcţiei tiroidiene, precum concentraţia hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		*X*		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		*X*		
Vaccinări:	*• Se recomandă ca pacienţii să fi încheiat imunizarea conform cerinţelor locale. • Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienţilor cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de iniţierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab*		*X*	
Regimul alimentar:	*Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte*			*X*

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		*Calendar*				
		Ziua 1 tratament	*Ziua 2 tratament*	*Ziua 3 tratament*	*La 30 zile post tratament*	*La 120 zile post tratament*
Tratamentul prealabil pentru reacţii asociate cu administrarea perfuziei	*Cu puţin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).*	*X*	*X*	*X*		
	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice şi/sau antipiretice.	*X*	*X*	*X*		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	*Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament şi ulterior, timp de cel puţin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.*	*X*	*X*	*X*	*X*	
Sarcină şi contracepţie	*Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepţie în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab şi ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.*	*X*				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt.	*X*				
Regimul alimentar	*Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului.*	*X*				

Activităţi de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare şi post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab		
	Lunar	*Trimestrial*
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară şi creatinina serică:	*x*	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	*x*	
Teste ale funcţiei tiroidiene:		*x*

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM[1], ANIFROLUMABUM**[1]**

I. INTRODUCERE

I.1. Definiţia afecţiunii. Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele şi ţesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranţei la "self" şi producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari şi anticorpii anti-fosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare şi tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacţiunea dintre factorii de mediu (radiaţiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu factorii hormonali (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului şi metaboliţilor intermediari) şi factorii imunologici (creşterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficienţa înnăscută sau dobândită a unor fracţiuni de complement cum este C1q), pe un teren genetic predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) şi clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea şi supravieţuirea limfocitelor B, autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare şi tisulare caracteristice bolii.

I.2. Prognostic terapeutic. Tratamentul în LES a contribuit la o creştere importantă a ratei de supravieţuire a pacienţilor cu această suferinţă şi, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absenţa tratamentului, majoritatea pacienţilor decedau din cauza activităţii bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecţii sau neoplazii. Totuşi, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienţilor cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare faţă de populaţia generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienţi, pe când o proporţie crescută de pacienţi (55 - 70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistenţa activităţii bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă şi corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creşterea morbidităţii şi mortalităţii, dar şi în productivitate scăzută, alterarea calităţii vieţii şi costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienţii cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenţei puseelor de activitate a bolii şi pentru a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ şi insuficienţe pluri-viscerale.

I.3. Diagnosticul LES. Medicul de specialitate stabileşte diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească şi criteriile de clasificare EULAR/ACR din 2019 prezentate în Tabelul 1, cu definiţiile aferente din Tabelul 2.

Tabel 1. Criterii de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu iniţial
Anticorpi antinucleari pozitivi (ANA) în antecedente

↓

ANA absent exclude diagnostic de LES. ANA prezent implică evaluarea criteriilor adiţionale de mai jos.

↓

Criterii adiţionale
Prezenţa unui criteriu cel puţin o singură dată este suficientă.
Clasificarea LES necesită cel puţin 1 criteriu clinic şi ≥ 10 puncte,
În fiecare domeniu, se ia în considerare criteriul cu cel mai mare punctaj pentru scorul total.
Nu se vor lua în considerare criteriile dacă există o cauză mai probabilă decât LES. Criteriile nu trebuie să fie prezente simultan.

Domeniu clinic şi criterii	Punctaj	Domeniu imunologic şi criterii	Punctaj
Constituţional		**Anticorpi antifosfolipidici**	
Febră	2	Anticorpi anti-cardiolipină SAU	
		Anticorpi anti-β2 glicoproteină 1 SAU	
		Anticoagulant lupic	2
Hematologic		**Complement**	
Leucopenie	3	C3 sau C4 scăzut	3
Trombocitopenie	4	C3 şi C4 scăzut	4
Anemie hemolitică	4		
Neuro-psihiatric		**Anticorpi specifici LES**	
Delir	2	Anticorpi anti-ADNdc SAU	
Psihoză	3	Anticorpi anti-Smith	6
Crize epileptice	5		
Muco-cutanat			
Alopecia necicatrizantă	2		
Ulcere orale	2		
Lupus cutanat subacut SAU discoid	4		
Lupus cutanat acut	6		
Seroase			
Efuziune pleurală sau pericardică	5		
Pericardită acută	6		
Musculo-scheletal			
Afectare articulară	6		
Renal			
Proteinurie > 0.5 g/24 h	4		
Biopsie renală clasă II sau nefrită lupică V	8		
Biopsie renală clasă III sau nefrită lupică IV	10		
Scor total:			

↓

Clasificarea LES se realizează cu un scor de ≥ 10, dacă criteriul iniţial este îndeplinit.

Tabel 2. Definiţia criteriilor de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu	Definiţie
Anticorpi antinucleari (ANA)	Pozitivi peste valoarea de referinţă a laboratorului
Febră	> 38,3° Celsius
Leucopenie	< 4 000/mm^3
Trombocitopenie	< 100 000/mm^3
Anemie hemolitică	Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut şi test Coombs pozitiv (antiglobulină directă)
Delir	Caracterizat prin (1) modificarea conştienţei sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, şi (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la < 2 zile, şi (3) fluctuaţia simptomelor pe parcursul zilei, şi (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziţiei, sau a afectului (de exemplu nelinişte, inversarea ciclului somn/veghe)
Psihoză	Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale şi/sau halucinaţii fără conştientizare şi (2) absenţa delirului
Criză epileptică	Convulsii primare generalizate sau convulsii parţiale/focale
Alopecia necicatrizantă	Observată de un medic*)
Ulcere orale	Observate de un medic*)
Lupus cutanat subacut SAU discoid	Lupus eritematos cutanat subacut observat de un medic*): erupţie cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită. Lupus eritematos discoid observat de un medic*): leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului. Modificările sunt prezente la biopsie. Lupus cutanat subacut: dermatită de interfaţă vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Lupus discoid: dermatită de interfaţă vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular şi/sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină şi îngroşarea membranei bazale.
Lupus cutanat acut	Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic*). Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice. Lupus cutanat acut: dermatită de interfaţă vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut.

Efuziune pleurală sau pericardică	Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele
Pericardită acută	Cel puţin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuţită, se agravează la inspiraţie, ameliorată în poziţia aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN).
Afectare articulară	Oricare dintre (1) sinovită a cel puţin 2 articulaţii caracterizate clinic prin tumefacţie sau lichid intra-articular SAU (2) artralgii în cel puţin 2 articulaţii cu redoare matinală de cel puţin 30 minute.
Proteinurie > 0,5 g/24 h	Proteinurie > 0,5 g/24 h sau raport proteine/creatinină în urină.
Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hipercelularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică . Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică. Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica şi prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică.
Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează < 50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială. Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥ 50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect 'anse de sârmă', dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă.

*) Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.

II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activităţii bolii, criterii de includere/excludere şi schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab, anifrolumab.

II.1. Tratamentul LES. Tratamentul pacienţilor cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii şi astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicităţii medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcţie de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinţei, de prezenţa leziunilor de organ, de asocierea comorbidităţilor şi complicaţiilor legate de boală şi de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale şi terapii medicamentoase. Pentru pacienţii pediatrici cu LES diagnosticul şi evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele şi schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienţi; interpretarea testelor de laborator va ţine cont de valorile normale ajustate funcţie de vârstă.

II.1.1. Măsuri generale:

- evitarea expunerii la radiaţii ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecţie solară de peste 30;
- evitarea creşterii fotosensibilităţii prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetracicline, chinolone);
- dietă echilibrată cu restricţii adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglucidică etc.);
- prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ţinta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ţinta LDL - colesterol < 100 mg/dL), renunţarea la fumat;
- prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat ≤ 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunţarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonaţi când doza de glucocorticoizi depăşeşte 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;
- prevenirea infecţiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienţii cu vegetaţii, profilaxia infecţiei cu Pneumocystis jirovecii la pacienţii în tratament cu ciclofosfamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;
- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală şi antihepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) şi vaccinare antipneumococică (pacienţii cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcţional şi deficitului de complement); este contraindicată la aceşti pacienţi imunizarea cu vaccinuri vii;
- sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boală minim reziduală până la concepţie;
- prevenirea progresiei către insuficienţă renală a pacienţilor cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanţilor de angiotensină;
- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. Terapie farmacologică

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:

• **glucocorticoizii** reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES. Efectul rapid este util în controlul simptomelor, dar şi în reducerea inflamaţiei. Se administrează de obicei oral, în formele uşoare şi moderate, în doză zilnică ≤ 20 mg, cu reducere graduală. În formele severe se poate utiliza şi pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activităţii bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puţin 4 - 6 săptămâni. Deşi dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunţarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil. În acest caz, doza zilnică maximă recomandată de întreţinere este de ≤ 5 mg/zi. Administrarea pe termen lung implică riscul de a asocia noi comorbidităţi: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenţie particulară trebuie acordată riscului de reacţii adverse după corticoterapie la pacienţii cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creştere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele şi duratele de tratament cele mai mici posibil.

• **imunomodulatoarele**:

- **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilităţii şi al manifestărilor constituţionale, iar în momentul de faţă reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariţie a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile şi cresc supravieţuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200 - 400 mg/zi (5 - 7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienţii pediatrici cu LES doza nu va depăşi 5 mg/kg corp/zi, de obicei până la maximum 200 mg/zi. Efectul se instalează după aproximativ 6 - 12 săptămâni, devenind maxim la 6 luni. Se impune monitorizare oftalmologică la fiecare 6 luni din cauza riscului de leziuni retiniene ireversibile. Alte efecte adverse sunt reprezentate de: pigmentări cutanate, neuropatii periferice, intoleranţa digestivă ş.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).
- **dapsona (**utilizată doar la adulţi**)** în doză de 100 - 200 mg/zi oral este utilă în afectarea cutanată, mai ales de tip lupus bulos.

• **imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permiţând reducerea activităţii puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare şi scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.

- **ciclofosfamida**, agent alchilant, este cel mai folosit imunosupresor în LES reprezentând standardul de tratament pentru afectarea severă de organ. Ciclofosfamida poate fi administrată intravenos (puls-terapie cu 500 - 1000 mg) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi, la copil nu se vor depăşi dozele recomandate la adulţi). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, aşa numitul protocol NIH ("National Institute of Health"), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă (750 mg/m^2 suprafaţă corporală, în cazurile de LES pediatric se începe cu 500 mg/m^2 suprafaţă corporală, cu posibila creştere funcţie de toleranta), urmate de pulsuri la 3 luni a unei doze similare pentru încă 2 ani. Acest protocol, dezvoltat pentru tratamentul anumitor forme de nefrită lupică, reprezintă actualmente standardul pentru tratamentul unor forme de leziuni de organ cu severitate crescută

(vasculită, miocardită, nefrită etc.). Incidenţa crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană şi riscul de neoplazie, a contribuit la dezvoltarea protocolului "Euro-Lupus Nephritis Trial" cu ciclofosfamidă pe termen scurt cuprinzând administrarea la 2 săptămâni a 6 pulsuri (500 mg), urmate de menţinerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecţii, greaţă şi vărsături, cistită hemoragică, leucopenie şi toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greaţa şi voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asociere cu hidratarea reduce incidenţa cistitei hemoragice. Pacienţii trataţi cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiţi să se hidrateze corespunzător (1500 - 2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecţii asociat ciclofosfamidei nu este influenţat de calea de administrare. Pacienţii trebuie testaţi de tuberculoză, hepatite virale B şi C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală şi riscul de cancer. Sunt disponibile puţine date referitor la păstrarea funcţiei ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agonişti de GnRH ("gonadotropin-releasing hormone"). O relaţie pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă şi neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienţii cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se ţină seama sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): constituţionale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genito-urinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficienţă gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreţie inadecvată de hormon antidiurectic).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenţie sau după puls-terapia cu ciclofosfamidă. Dozele uzuale sunt de 1 - 2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor creşte progresiv (cu 25 - 50 mg/săptămână), doza maximă nedepăşind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranţa digestivă; toxicitate hepatică (creşteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacţii pancreatice; supresie medulară cu creşterea riscului de infecţii; creşterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcţie de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficienţă renală acută, pancreatită, hepatită şi anemie severă.
- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenţie sau după terapie cu ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1 - 3 g/zi oral iar la copii, 10 mg/kg sau 600 mg/m^2 de două ori pe zi oral (maxim 1.5 g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menţionat (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greaţă, vărsături, stomatite); leucopenie cu creşterea riscului de infecţii.
- **ciclosporina A** acţionează prin inhibarea activităţii limfocitelor T, fiind folosită de elecţie pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5 - 5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depăşi dozele recomandate la adulţi. Efectul imunosupresor se instalează după 2 - 3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).
- **metotrexatul** poate fi folosit în cazul formelor uşoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10 - 20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric 10 - 15 mg/m^2/săptămână, (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).
- **leflunomida** (utilizata doar la adulţi) în doza uzuală de 10 - 20 mg/zi are aceleaşi indicaţii cu metotrexatul, deşi există foarte puţine studii efectuate (a se vedea şi rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

• **tratamentul simptomatic**:

- **antiinflamatoarele nesteroidiene** (AINS) sunt indicate în formele uşoare, ce nu pun în pericol viaţa pacientului, aşa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor uşoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce priveşte alte clase de AINS, merită menţionat faptul ca ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul creşte fotosensibilitatea, iar preparatele AINS de tip COX2 - selective sunt de evitat în cazul sindromului antifosfolipidic. De asemenea, AINS pot determina efecte adverse hepatice (hepatocitoliză) sau renale (nefrită interstiţială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferenţierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
- în funcţie de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) Terapii medicamentoase biologice în LES

• **Belimumab (DCI: Belimumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcţionat împotriva formei solubile a sBLyS ("soluble B lymphocyte stimulator"), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafaţa limfocitului B, cu alterarea funcţiei şi supravieţuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienţii adulţi sau copii în vârsta de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

• **Anifrolumab (DCI: Anifrolumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman de tip imunoglobulină G1 îndreptat împotriva subunităţii 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), ce determină inhibarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I şi, de asemenea, internalizarea IFNAR1. Anifrolumab reglează dezechilibrul dintre imunitatea adaptivă şi cea înnăscută prezentă în LES prin blocarea diferenţierii plasmocitelor şi normalizarea subseturile de celule T periferice. Anifrolumab este indicat ca terapie asociată în tratamentul pacienţilor adulţi cu LES activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de anticorpi, în ciuda utilizării tratamentului standard.

II.2. Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab sau anifrolumab şi se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI ("Safety of Estrogens în Lupus National Assessement - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index" - Tabel 3). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENASLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu şi variază între 0 - 105, cu următoarea semnificaţie:

- 0: remisiune completă;
- 1 - 5: activitate uşoară;
- 6 - 10: activitate moderată;
- 11 - 19: activitate intensă;
- > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES ("flare"), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI ("Safety of Estrogens în Lupus National Assessement Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index") prezentat în Tabelul 4. Acest indice necesită şi evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activităţii bolii, medicul de specialitate utilizează PGA ("Physician Global Assessement"), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absenţa bolii; 1 reprezintă boală cu activitate uşoară; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

Figura 1. Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:

0	1	2	3
absentă	uşoară	moderată	severă

Instrucţiuni: în funcţie de opinia dumneavoastră, bifaţi nivelul activităţii bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsuraţi de la 0 până la marcajul dumneavoastră şi împărţiţi această valoare la 4.

Tabel 3. Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

	definiţie	scor
crize epileptice	debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecţii, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare.	8
psihoză	afectarea capacităţii de a funcţiona în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepţia realităţii. Include: halucinaţii, incoerenţă, asociaţii marcat imprecise, conţinut sărăcit al gândirii, gândire marcat ilogică, comportament bizar, catatonic sau dezorganizat. Se exclud uremia şi medicamentele.	8
sindrom organic cerebral	funcţie mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei şi a altor funcţii intelectuale, cu debut rapid şi caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conştienţă cu reducerea capacităţii de concentrare şi incapacitatea de susţinere a atenţiei la mediu, plus cel puţin 2 din următoarele: tulburare a percepţiei, vorbire incoerentă, insomnia sau somnolenţă diurnă, creşterea sau descreşterea activităţii psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecţii şi medicamentele.	8
afectare vizuală	modificări oculare şi retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea arterială, medicamentele şi infecţiile.	8
afectarea nervilor cranieni	neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii.	8
cefalee lupică	cefalee severă persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee.	8
cerebrovascular	accident cerebrovascular cu debut recent. Se exclude arterioscleroza şi hipertensiunea arterială.	8
vasculită	ulceraţie, gangrenă, noduli dureroşi ai degetelor, infarct periunghial, hemoragie subunghială "în aşchie" SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.	8
artrită	cel puţin 2 articulaţii cu durere şi semne de inflamaţie (durere la examinare, tumefacţie sau lichid articular).	4
miozită	durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară.	4
cilindri urinari	cilindri hematici, granulari sau eritrocitari.	4
hematurie	> 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecţiile, alte cauze.	4
proteinurie	> 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creştere recentă cu 0,5/24 de ore.	4
piurie	> 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecţia.	4
rash	rash lupic inflamator, nou apărut sau recurent.	2
alopecie	cădere curentă a părului, anormală, localizată sau difuză.	2
ulcere mucoase	ulcere nazale sau orale, nou apărute sau recurente	2
pleurezie	durere toracică pleuritică clasică şi severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală.	2
pericardită	durere pericardică clasică şi severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică.	2
complement scăzut	scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referinţă al laboratorului	2
creşterea legării ADN	> 25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referinţă al laboratorului prin ELISA	2
febră	> 38° C în absenţa infecţiei.	1
trombocitopenie	< 100000/mm^3	1
leucopenie	< 3000/mm^3 în absenţa unor cauze medicamentoase.	1

Tabel 4. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES

Puseu de boală uşor sau moderat	Puseu de boală sever
= creşterea SLEDAI cu > 3 puncte	creşterea SLEDAI cu > 12 puncte
apariţie nouă sau agravare:	apariţie nouă sau agravare:
lupus cutanat (discoid, rash, profundus, vasculită cutanată, bulos);	neuro-lupus;
ulcere nazo-faringiene;	vasculită;
pleurită;	nefrită;
pericardită;	miozită;
artrită;	trombocite < 60000/mm^3;
febră în cadrul bolii.	anemia (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL;
	manifestări care necesită dublarea dozelor de glucocorticoizi sau doze de > 0,5 mg/kg corp/zi de spitalizare echivalent prednison.
creşterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison	tratament cu glucocorticoizi în doză de > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison
adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, azatioprină, metotrexat) sau spitalizare pentru LES
creşterea PGA cu ≥ 1, dar nu cu > 2,5	creşterea PGA cu > 2,5

II.3. Tratamentul biologic cu belimumab şi anifrolumab

II.3.1. Criterii de includere a pacienţilor cu LES în tratamentul cu belimumab, anifrolumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienţi adulţi; vârsta între 5 şi 18 ani pentru pacienţi pediatrici (doar Belimumab se poate administra la pacienţii pediatrici)

2. diagnostic cert de LES care îndeplineşte criteriile de clasificare EULAR/ACR 2019;

3. LES cu activitate moderată sau severă (SELENA-SLEDAI ≥ 6, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicaţia de belimumab sau anifrolumab, cu cel puţin unul dintre următoarele medicamente (cu excepţia cazurilor de intoleranţă sau reacţii adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferenţiat, în funcţie de forma de manifestare şi de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi;
- micofenolat mofetil 1 - 3 g/zi;
- ciclosporină A 2,5 - 5 mg/kg corp/zi;
- metotrexat 15 - 20 mg/săptămână;
- leflunomidă 10 - 20 mg/zi;
- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5 - 1 g/puls) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puţin 5 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar în cazurile indicate, la care dozele se ajustează corespunzător).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab:

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);
- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referinţă a laboratorului oricând pe parcursul evoluţiei bolii.

7. Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA) de cel puţin 1 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile

înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab).

II.3.2. Contraindicaţii şi criterii de excludere din tratamentul biologic

A. Anticorpi anti-BlyS: Belimumab

- LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 1,5 g/24 de ore şi/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m^2 (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).
- LES cu afectare neurologică severă curentă.
- LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.
- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste, hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
- pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
- hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.
- sarcina şi alăptarea.
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.
- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului;
- atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauţie dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
- pierderea calităţii de asigurat.
- pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

- LES cu afectare renală severă curentă: raport proteine urinare/creatinină urinară > 2 mg/mg şi/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m^2 (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente). Au fost excluşi din studii pacienţii care prezentau nefrită lupică activă severă.
- LES cu afectare severă curentă la nivelul sistemului nervos central.
- LES în terapie asociată cu alte terapii biologice. Este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.
- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.
- Pacienţi cu infecţie activă semnificativă din punct de vedere clinic până când infecţia nu se rezolvă sau nu este tratată adecvat. Nu trebuie administrat la pacienţii cu tuberculoză activă.
- Hipersensibilitate sau alergie la anifrolumab sau la orice component din preparat.
- Nu este recomandat în timpul sarcinii, alăptării şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul posibil justifică riscul potenţial.
- Pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă primară.
- Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau atenuate concomitent cu anifrolumab nu este recomandată.
- Afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- Orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.
- Pierderea calităţii de asigurat.

II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumab sau anifrolumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obţinut la prima evaluare şi nu există reacţii adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea a cel puţin unui criteriu la fiecare 24 săptămâni:

1. scăderea SELENA-SLEDAI
2. reducerea necesarului de glucocorticoizi faţă de doza iniţială dinaintea începerii tratamentului biologic.
3. menţinerea sau reducerea evaluării activităţii bolii de către medic (PGA)
4. absenţa puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul biologic se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacţii adverse severe la belimumab sau anifrolumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicaţiile faţă de tratamentul biologic.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

II.3.4. Screeningul anterior iniţierii terapiei cu belimumab sau anifrolumab

Deşi nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B şi C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) şi C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab sau anifrolumab.

II.3.5. Administrarea tratamentului biologic

A. Anticorpi anti-BLyS: Belimumab

- Tratamentul cu belimumab trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic calificat cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea LES, care lucrează într-o secţie/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările şi personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.
- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră şi trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicaţia, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.
- Administrarea belimumab poate conduce la reacţii de hipersensibilitate severe care pot pune viaţa în pericol şi la reacţii cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacţiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în consideraţie la fiecare administrare. Pacienţii cu antecedente de alergii sau reacţii de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacţii de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

- Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratarea LES.
- Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. Dacă este omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie menţinut un interval minim de 14 zile între doze.
- Administrarea de anifrolumab poate determina reacţii grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. La pacienţii cu istoric de reacţii legate de administrarea în perfuzie, premedicaţia (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumab. Dacă apare o reacţie gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie), administrarea anifrolumab trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament adecvat.
- Toate reacţiile de hipersensibilitate la anifrolumab au fost raportate la primele 6 perfuzii, dar riscul de apariţie a unei astfel de reacţii trebuie luat în consideraţie la fiecare administrare. Reacţiile de hipersensibilitate au fost predominant de intensitate uşoară până la moderată şi nu au determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumab.
- Pacienţii cu antecedente de alergii sau reacţii de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacţii de hipersensibilitate la anifrolumab. Perfuziile cu anifrolumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt

imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecţioase, pediatrie sau medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de LES, care îndeplineşte criteriile EULAR/ACR 2019;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament);
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- evaluarea activităţii bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului biologic (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab sau anifrolumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleaşi reguli ca pentru medicul care iniţiază şi supravegheazâ tratamentul cu belimumab sau anifrolumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu părintele sau reprezentantul legal) starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul (pentru cazurile de LES pediatric părintele sau reprezentantul legal) să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului (pentru cazurile de LES pediatric părintelui sau reprezentantului legal) să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient (pentru cazurile de LES pediatric de către părinte sau reprezentantul legal). Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 12 cod (L014AE): FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

I. Indicaţii terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulţi.

II. Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezenţa unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronşică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstiţială uzuală" (anexa 2) şi un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumonie interstiţială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)

2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluţie de Pneumopatie interstiţială uzuală tipică (anexa 1) în absenţa biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstiţială uzuală probabilă dacă în urma discuţiei în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluţie spre agravare a parametrilor funcţionali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

III. Criterii de includere, în tratamentul cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile

2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

3. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

4. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică uşoară sau moderată

2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puţin 3 luni

3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

4. Absenţa altei cauze de boală pulmonară interstiţială pe baza criteriilor anamnestice, clinice şi a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezenţa unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

5. Evaluare funcţională respiratorie cu indice de permeabilitate bronşică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

IV. Criterii de excludere, tratament cu medicaţie antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranţă la nintedanibum sau excipienţi, arahide sau soia

2. Sarcină în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

3. Insuficienţa hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranţă la pirfenidonum sau excipienţi

2. Sarcina în evoluţie sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepţie eficient.

3. Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)

4. Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită

dializă

5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicaţiei antifibrotice se va face ţinând seama de forma de boală, criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la iniţierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienţii care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depăşită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la iniţierea tratamentului. Zilele 1 - 7: o capsulă/compr. film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8 - 14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la intervale de 8 ore.

Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obţine şi prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranţa digestivă (greaţă). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacţiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema iniţială

Durata: Pirfenidonum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum şi în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potenţialelor efecte secundare şi de a obţine confirmarea în scris a acestei informări. Medicul pneumolog curant este obligat să raporteze către ANMDM reacţiile adverse clinic semnificative.

Monitorizarea tratamentului

Este obligaţia medicului pneumolog curant. Ea constă în primul an din următoarele:

- Clinic şi biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puţin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcţional respirator cel puţin de trei ori pe an (minim spirometrie şi DLco)
- Imagistic cel puţin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluţie cu secţiuni subţiri sub 3 mm)

Monitorizarea tratamentului după 1 an este particularizată în funcţie de caracteristicile pacientului (severitate, boli asociate, grad de dependenţă), fiind cel puţin anuală, ideal similară cu cea din primul an.

Oprirea tratamentului cu medicaţie antifibrotică:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicaţiei medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament care nu răspunde la scăderea dozei,
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul unui efect considerat insuficient.

Contraindicaţii şi Precauţii:

a) Contraindicaţii utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienţi
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficienţa hepatică moderată şi severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecţiuni congenitale cu risc hemoragic
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforaţia gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauţii utilizare nintedanibum:

• Monitorizarea cardiologică atentă a pacienţilor cu interval QT lung

• Tratamentul cu Nintedanib se opreşte înaintea oricărei intervenţii chirurgicale şi se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.

• Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv la pacienţi cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienţi trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depăşeşte riscul potenţial.

b) Contraindicaţii utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienţi
- Insuficienţa hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 - 2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N şi fosfataza alcalină > x 2,5 N)
- Insuficienţa renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi iniţiat de medicul pneumolog curant şi poate fi continuat şi de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalităţi de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoţit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcţională respiratorie (minim spirometrie şi DLco)
5. Alte investigaţii care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declaraţie de consimţământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fişa pacientului tratat cu medicaţie antifibrotică.

Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) tipică

• Prezenţa aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune

• Leziunile predomină subpleural şi bazal (deşi pot exista leziuni şi la nivelul lobilor superiori)

• Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural

• Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP) probabilă

• Prezenţa unor opacităţi de tip reticular subpleural şi bazal

• Prezenţa unor bronşiectazii/bronşiolectazii de tracţiune

• Pot exista opacităţi de tip "geam mat" suprapuse peste opacităţile de tip reticular (dar să nu constituie

leziunea dominantă)
3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstiţială Uzuală (UIP)
• Predominanţa subpleurală şi bazală
• Opacităţi de tip reticular de mică amploare
• Opacităţi de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
• Caracteristicile CT şi/sau distribuţia leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică
4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic
• Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanţă de zonele de fibroză în fagure de miere
• Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puţin trei lobi)
• Predominanţa leziunilor de tip "geam mat"
• Micronoduli centorolobulari sau profunzi
• Opacităţi de tip condensare alveolară
• Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare şi medii pulmonare

Anexa Nr. 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstiţială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) tipică :
• aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală
• distribuţie parcelară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
• prezenţa de focare fibroblastice
• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ
2. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) probabilă:
• aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuţie predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic
ŞI
• absenţa aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ
SAU
• aspect exclusiv de fagure de miere
3. Pneumopatie interstiţială uzuală (UIP) nedeterminată
• fibroză/distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristice UIP secundar unei alte cauze
• unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ
4. Diagnostic alternativ:
• Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstiţiale idiopatice (absenţa focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
• Caracteristici histopatologice ce susţin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.).

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 13, cod (L022B): EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ

I. Indicaţia terapeutică
1. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii adulţi cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)), la care se administrează chimioterapie.
2. Tratamentul anemiei şi simptomelor asociate la pacienţii cu sindroame mielodisplazice
II. Criterii de includere în tratament
- Tratamentul trebuie iniţiat numai la pacienţii adulţi cu cancer la care se administrează chimioterapie ce prezintă anemie medie (limitele hemoglobinei de 8 până la 10 g/dl), fără deficit de fier. Simptomele şi urmările anemiei pot varia în funcţie de vârstă, sex şi contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluţiei clinice şi a stării fiecărui pacient.
- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar - 1 la care eritropoetina serică ≤ 500 mUI/ml.
III. Criterii de excludere
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- valori ale Hg < 8 g/dL în momentul iniţierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, folaţi, vitamina B12)
- pacienţi cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicaţie antihipertensivă
- pacienţi cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienţi cu angina pectorală instabilă
IV. Tratament
Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienţii cu anemie medie (concentraţia hemoglobinei < 10 g/dl [6,2 mmol/l] pentru a creşte hemoglobina nu mai mult de 12 g/dl [7,5 mmol/l]).
Odată ce obiectivul terapeutic pentru un anumit pacient a fost atins, doza trebuie redusă cu 25 - 50% pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză pentru a menţine hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.
Pacienţii trebuie atent monitorizaţi: dacă hemoglobina depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 13 g/dl (8,1 mmol/l). Tratamentul trebuie reluat cu doze cu aproximativ 25% mai mici decât doza anterioară după ce nivelurile hemoglobinei scad la 12 g/dl (7,5 mmol/l) sau mai jos.
Dacă hemoglobina creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) în 4 săptămâni, doza trebuie scăzută cu 25 - 50%.
Terapia cu Epoetine trebuie întreruptă după maxim 3 luni după terminarea chimioterapiei, iar în cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.
Doze
1. Epoetina alpha
Doza iniţială este de 150 UI/kg administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg subcutanat, o dată pe săptămână.
Trebuie ajustată doza în mod corespunzător pentru menţinerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentraţii dorite, între 10 şi 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).
Datorită variabilităţii intra-individuale, se pot observa ocazional concentraţii individuale ale hemoglobinei care depăşesc sau sunt inferioare intervalului de concentraţii dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentraţii dorite ale hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) şi 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentraţiile hemoglobinei care depăşesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).
În cazul în care concentraţia hemoglobinei a crescut cu cel puţin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie să rămână la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.
În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) şi numărul reticulocitelor a crescut cu < 40000 celule/µl faţă de valorile iniţiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la iniţiere se poate creşte doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână, hemoglobina a crescut ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut ≥ 40000 celule/µl, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.
Se ajustează doza pentru menţinerea concentraţiilor de hemoglobină între 10 g/dl 12 g/dl (6,2 şi 7,5 mmol/l).
Dacă concentraţia hemoglobinei creşte cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentraţia hemoglobinei depăşeşte 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

2. Epoetina beta

Doza săptămânală iniţială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecţii pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcţie de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depăşească 60000 UI pe săptămână.

3. Epoetina zeta

Doza iniţială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză iniţială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcţie de modul în care anemia răspunde la tratament, doza iniţială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depăşească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

4. Darbepoietina

Doza iniţială recomandată este de 500 pg (6,75 µg/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25 µg/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic şi reticulocite
- feritina serică sau sideremie şi CTLF
- Vitamina B12, folaţi
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecţionate)
- Test Coombs (când se suspicionează existenţa hemolizei)
- Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare şi corectate anterior iniţierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudenţă:

- pacienţii cu afecţiuni hepatice
- pacienţii cu siclemie
- pacienţii cu epilepsie

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine

1. În cazul în care concentraţia hemoglobinei creşte cu mai puţin de 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) în 8 - 9 săptămâni de la iniţiere faţă de valorile iniţiale, răspunsul la tratament este puţin probabil şi tratamentul trebuie întrerupt.

2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depăşesc 12 g/dl.

3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reuşeşte atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

VII. Prescriptori:

Tratamentul cu epoetine se iniţiază şi se continuă de către medicii din specialităţile hematologie şi oncologie medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) şi colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet şi stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicaţia tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (şi calprotectina, eventual şi cu evaluarea nivelului seric şi al anticorpilor împotriva produşilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare şi inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienţilor cu BII se poate face şi prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.

Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional)

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existenţa criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpigionoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamaţie trasmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravităţii se poate face complementar şi prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

- Consimţământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.

2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. Tratamentul standard

1. <u>Colita ulcerativă</u>:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducţia remisiunii şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicaţii:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)

- Clisme sau spume: 1 g - 4 g)/24 h în proctite şi colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune - menţinerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5 - 1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat şi în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menţinerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. Tratamentul biologic (agenţi biologici şi alte produse de sinteză ţintite)

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasa sau subcutana, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, upadacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutriţională, corticoterapia şi/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina şi/sau Metrotrexat), sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi şi/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranţă la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru infliximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
- **Vedolizumab** se poate administra şi ca tratament biologic de prima linie la pacienţii adulţi cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activa sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical
- **Tofacitinib** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.
- **Upadacitinib se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranţă la terapia convenţională sau la un medicament biologic.**

A. Tratamentul de inducţie:

• Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
- la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg iniţial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreţinere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
- copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare **2** săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg iniţial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreţinere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

• **Infliximab - original şi biosimilar**

- la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) -** se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 şi 2), la distanţa de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreţinere.

• **Vedolizumab**

- La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
- pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 şi S6) va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

• **Ustekinumab**

- Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
- Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

• **Tofacitinib**

- Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducţie, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienţii care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducţie de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menţinere.
- Tratamentul de inducţie cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie iniţiat la pacienţii cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm^3, număr total de neutrofile < 1000/mm^3, valoarea Hb < 9 g/dl

• **Upadacitinib**

- Doza de inducţie recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
- La pacienţii care nu obţin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
- Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
- Doza de inducţie recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală , o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
- La pacienţii care nu au obţinut un beneficiu terapeutic adecvat după inducţia iniţială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducţie prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.
- La aceşti pacienţi, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
- Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienţii:

o cu vârsta de 65 de ani şi peste;

o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alţi factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foştii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);

o cu factori de risc pentru malignităţi (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţi cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10^9 celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10^9 celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

• **Infliximab** (original şi biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutana** - 120 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

• **Switch-ul la şi de la infliximab subcutanat**

- În schema de menţinere **switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menţinere)** la infliximab subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv).
- Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienţii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni.
- Nu sunt disponibile informaţii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.
- În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat dacă au trecut mai puţin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aştepta până la data corespunzătoare programării din regimul iniţial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
- Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase şi 4 injecţii subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase şi 4 injecţii subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenţie.

• **Adalimumab**, (original şi biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienţii adulţi. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn şi 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn şi 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.

• **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puţin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).

- La pacienţii cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a iniţiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menţinere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni.
- La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienţii care prezintă o descreştere a răspunsului la tratamentul de întreţinere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creştere a frecvenţei de administrare, şi nici privind tranziţia pacienţilor de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.
- Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
- Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
- Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
- Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
- Nu este recomandat tratamentul de menţinere la pacienţii cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu excepţia situaţiei în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
- Pentru pacienţii cu CU care nu prezintă un risc crescut de pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi şi nu a

răspuns la opţiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menţinere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menţinerea răspunsului.
- La pacienţii care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus şi/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Nota bene!

- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienţilor pentru a exclude melanomul.
- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienţii despre riscurile asociate administrării de JAK.
- **Upadacitinib**
- Doza de întreţinere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcţie de tabloul clinic al fiecărui pacient:

o doză de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu risc mai mare de TEV, MACE şi neoplazie.

o La unii pacienţi, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducţie de 16 săptămâni şi care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE şi neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menţinerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.

- La pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienţilor care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă şi/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
- Doza de întreţinere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcţie de tabloul clinic al fiecărui pacient:

o O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu risc mai mare de TEV, MACE şi neoplazie.

o La unii pacienţi, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii şi care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE şi neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menţinerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.

- La pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienţilor care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă şi/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienţii cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienţii cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continua cu doza de întreţinere de 5 mg de 2 ori pe zi,iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obţinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs.

Evaluarea răspunsului la upadacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei în colita ulcerativă şi la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienţii cu colita ulcerativă, care nu obţin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienţii cu boală Crohn care nu au obţinut un beneficiu terapeutic adecvat după inducţia iniţială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducţie prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

După obţinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. **Pentru boala Crohn**:

- Remisiune clinică (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.

2. **Pentru colita ulcerativă**:

- Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
- Monitorizare după obţinerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianţei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

o Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului anti-TNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

o Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti- TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar

pentru infliximab).

- Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar şi invers sau intre biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.
- La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii în specialităţile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ şi BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL şi LA ADULT) - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1, ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1, ANAKINRA**1

Introducere

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce.

Prevalenţa AIJ în populaţia caucaziană este estimată la 32,6 cazuri la 100.000 copii cu vârsta 0 - 16 ani. Incidenţa bolii după diferitele studii variază larg intre 3,8 - 400 cazuri la 100.000 copii.

Boala Still este o afecţiune reumatică inflamatorie severă, ce afectează atât copiii sub forma artritei idiopatice juvenile sistemice, cât şi adulţii, sub forma de boala Still a adultului.

Obiectivele terapiei constau în: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

I. Definirea formelor de boala ce pot beneficia de tratament biologic conform clasificării ILAR şi ghidurilor ACR

1. Forma oligoarticulară: *1 - 4 articulaţii afectate în primele 6 luni de la debut; poate fi persistentă (maxim 4 articulaţii afectate în evoluţie) sau extinsă (mai mult de 4 articulaţii afectate după primele 6 luni de evoluţie).*

2. Forma poliarticulară

a. *Forma poliarticulară cu FR negativ*

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulaţii în primele 6 luni de evoluţie şi o determinare de FR este negativă.

b. *Forma poliarticulară cu FR pozitiv*

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulaţii în primele 6 luni de evoluţie şi la care 2 sau mai multe determinări de FR în primele 6 luni (la distanţă de 3 luni una de cealaltă) au fost pozitive.

3. Artrita asociata entezitei*: prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:*

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută simptomatică
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

4. Artrita psoriazică*: artrită şi psoriazis, sau artrita şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.*

5. Forma sistemică: *artrită/artralgii la una sau mai multe articulaţii însoţită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni şi însoţită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:*

- erupţie eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie şi/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită şi/sau peritonită).

În categoria 5 se vor include şi cazurile cu febră şi cel puţin 2 manifestări sistemice persistente şi care nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

Conform primului principiu general din cadrul Recomandărilor EULAR/PReS 2023 privind diagnosticul şi managementul artritei idiopatice juvenile sistemice şi bolii Still a adultului, AIJ sistemică şi boala Still a adultului reprezintă aceeaşi boală, şi trebuie desemnate de acelaşi nume unic, boala Still.

Pentru a facilita stabilirea diagnosticului şi iniţierea precoce a tratamentului, EULAR/PReS recomandă utilizarea definiţiilor operaţionale în vederea identificării pacienţilor cu boală Still:

- Febra prezintă temperaturi ≥ 39°C cu o durată de cel puţin 7 zile.
- Rashul este tranzitoriu, coincide cu ascensiunile febrile şi este prezent, de obicei, la nivelul trunchiului. Acesta este tipic eritematos (culoare roz somonată), dar alte rashuri (e.g. urticarial) pot fi în concordanţă cu diagnosticul.
- Afectarea musculoscheletală este frecvent prezentă, manifestându-se prin artralgii/mialgii; Prezenţa artritei susţine diagnosticul, dar nu este obligatorie şi poate apărea ulterior.
- Sindromul inflamator important este tipic exprimat prin leucocitoză cu neutrofilie, niveluri crescute ale CRP seric şi feritinei.

I. Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă şi boala Still în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab, anakinra.

1. Vârstă şi greutate:

pacienţi cu vârsta între 1 - 18 ani pentru tocilizumab cu administrare subcutanată;

pacienţi cu vârsta între 2 - 18 ani pentru etanercept, adalimumab cu administrare subcutanata şi tocilizumab administrat intravenos;

pacienţi cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abatacept de administrare intravenoasă şi 2 - 17 ani pentru abatacept de administrare subcutanată;

pacienţi cu greutate de cel puţin 40 kg pentru golimumab.

pacienţi cu vârsta de minim 8 luni şi greutate corporală de cel puţin 10 kg pentru anakinra (inclusiv adulţi cu boala Still)

2. Prezenţa uneia dintre formele active de boală

Se defineşte ca artrită activă: tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare) însoţită de sindrom inflamator (valori crescute VSH, CRP cantitativ) asociate sau nu cu alte modificări imunoserologice sugestive.

3. Indicaţiile terapiei biologice în artrita idiopatica juvenilă şi boala Still

Terapia remisivă convenţională în AIJ constă în :

- antiinflamatoare non-steroidiene (AINS);
- corticoterapie intraarticulară (preferabil triamcinolon hexacetonid) 10-40 mg/doză în funcţie de vârsta copilului şi de mărimea articulaţiei afectate;
- corticoterapie sistemică (în doza minimă eficientă şi pe durată cat mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse);
- Metotrexat (0,3 - 0,6 mg/kg/săptămână echivalent cu 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului);
- Sulfasalazină în doză de 30 - 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi);
- Altele- Hidroxicloroquine"Ciclosporina, Azathioprina, Ciclofosfamida.

Constituie indicaţii generale de terapie biologică:

- Persistenţa unei forme active de boala necontrolata de tratamentul cu remisive convenţionale.
- Apariţia reacţiilor adverse inacceptabile la tratamentul remisiv convenţional.
- Situaţia în care boala nu poate fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze care expun

copilul la reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison) sau durata corticoterapiei peste 3 luni (indiferent de doză).

- Absenţa obţinerii controlului sub terapie remisivă cu MTX sau Sulfalazina timp de minim 6 săptămâni.

- Pacienţii cu boala Still (incluzând artrita juvenilă idiopatică sistemică -AIJS şi boala Still cu debut la vârstă adultă) care prezintă o activitate continuă, moderată/crescută a bolii în ciuda tratamentului cu antiinflamatoare nonsteroidiene sau glucocorticoizi administraţi pe o perioada de maxim 4 săptămâni, cu condiţia unei toleranţe bune. Conform recomandărilor EULAR/PReS 2023 cele mai bune rezultate se obţin în cazul iniţierii precoce a terapiei biologice.

Pot beneficia de terapie biologică următoarele forme de boală:

- Oligoartrita fără răspuns adecvat la terapie remisivă convenţională (cortizon intraarticular şi/sau remisive non-biologice) sau cu intoleranţă la aceasta (recomandare ACR 2021).

- Forma poliarticulară FR pozitivă sau FR negativă fără răspuns adecvat la terapie remisivă convenţională sau cu intoleranţă la aceasta. Conform ACR 2019 terapia biologică poate fi luată în considerare ca şi terapie iniţială la pacienţi cu factori de risc (forma seropozitivă, afectarea coloanei cervicale sau a articulaţiilor coxofemurale şi criterii biologice) şi cu activitate înaltă (cJADAS > 5).

- Artrita asociată entezitei fără răspuns adecvat la terapie remisivă convenţională sau cu intoleranţă la aceasta.

- Artrita psoriazică fără răspuns adecvat la terapie remisivă convenţională sau cu intoleranţă la aceasta.

- Artrita sistemică fără manifestări articulare – cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (recomandare ACR 2021); la cazurile cu artrită sistemică având asociate manifestări articulare se recomandă terapie iniţială cu metotrexat timp de minim 6 săptămâni, terapia biologică fiind indicată în cazurile fără răspuns adecvat la terapie remisivă convenţională sau cu intoleranţă la aceasta.

- Orice forma de artrită activă asociată cu uveită activă (pentru uveita asociată AIJ se va consulta protocolul specific).

4. Condiţii necesare pentru iniţierea terapiei biologice

A. Existenţa unei indicaţii de terapie biologică în conformitate cu punctul II.3 al prezentului protocol.

B. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecţii active concomitente (inclusiv infecţia TB şi cu virusurile hepatitice B şi C);

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepţia cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;

- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);

Confirmarea absenţei infecţiei TB şi cu virusurile hepatitice B şi C.

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

*a. **Tuberculoza***

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ/boala Still de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). La pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

*b. **Hepatitele virale***

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpii anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ/bolii Still poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenţi biologici

De regulă (cu excepţia bolii Still), orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situaţii speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab, anakinra.

Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

*a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat este indicat:*

*• În tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat.*

Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienţii cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni,

- pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

*• În tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament.*

Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienţii cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni

- pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

*b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:*

*• pacienţii diagnosticaţi cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse** la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;*

*• tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;*

*• tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic.*

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este:

- 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă

de injecţie subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau

- 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni. Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroileitei evidenţiată IRM.

*c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF**.*

• Doza recomandată pentru administrarea în perfuzie intravenoasă la copii între 6-17 ani este:

- 10 mg/kg la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare.

- La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, respectiv 750 mg pentru greutatea 75 - 100 kg şi 1000 mg pentru greutate peste 100 kg, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg.

Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute.

După administrarea iniţială, abatacept trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.

• Doza recomandată pentru administrare subcutanată (soluţie injectabilă în seringă preumplută) pentru pacienţii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 17 ani trebuie iniţiată fără o doză de încărcare intravenoasă şi administrată utilizând dozele următoare:

- 50 mg doză unică săptămânală pentru pacienţi cu greutate 10 - 25 kg

- 87,5 mg doză unică săptămânală pentru pacienţi cu greutate 25 - 50 kg

- 125 mg doză unică săptămânală pentru pacienţi cu greutate de 50 kg sau peste.

*d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:*

*• în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma sistemică** la pacienţii care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS şi corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienţilor cu vârstă mai mare de 1 an şi greutate de cel puţin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienţii cu vârste mai mari de 2 ani.*

*• în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) şi **forma oligoarticulară extinsă**, la pacienţi cu vârste mai mari de 2 ani şi care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.*

Doze şi mod de administrare:

Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenos:

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

- pacienţi cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienţii cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. Intravenos:

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

- pacienţi cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienţi cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.

- pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare şi se ajustează în funcţie de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani şi pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an şi/sau greutatea mai mică de 10 kg.

*e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poliarticulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.*

*f) **Tratamentul cu anakinra** este indicat la adulţi, adolescenţi, copii şi sugari cu vârsta de 8 luni şi peste, cu o greutate corporală de 10 kg sau peste - pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) şi boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienţii cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi.*

Anakinra poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare şi medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD).

Doza recomandată pentru pacienţii cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecţie subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.

La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabileşte în funcţie de greutatea corporală, cu o doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi. Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 1 lună. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu anakinra.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici

Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ, chestionarul de evaluare a sănătăţii copilului privind abilităţile sale funcţionale (CHAQ).

1. Definirea ameliorării:

a) ≥ 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

b) ≥ 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

a) ≥ 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);

b) ≥ 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

c) cel puţin 2 articulaţii rămase active.

Pentru tratamentul bolii Still (inclusiv artrita juvenilă idiopatică sistemică şi boala Still cu debut la vârsta adultă), conform recomandărilor EULAR/PReS 2023, obiectivul terapeutic este obţinerea statusului de boală clinic inactivă (BCI), definită ca absenţa simptomelor legate de Still şi valori normale ale testelor de inflamaţie (VSH, PCR). Remisiunea este definită ca o perioadă de cel puţin 6 luni de BCI. Suplimentar sunt utilizate următoarele ţinte intermediare:

- în ziua 7: rezoluţia febrei şi scăderea PCR cu > 50% ;

- în săptămâna 4: absenţa febrei, reducerea numărului de articulaţii active cu > 50%, PCR normală şi evaluarea medicului şi a pacientului/părintelui sub 20 pe un VAS între 0-100;

- la 3 luni: BCI cu glucocorticoizi la o doză mai mica de 0,1mg/kg/zi (pentru adulţi) şi 0,2 mg/kg/zi(pentru copii);

- la 6 luni: BCI fără glucocorticoizi.

Complicaţii severe/ameninţătoare de viaţă, incluzând sindromul de activare macrofagică, sindromul antifosfolipidic sever/catastrofal şi afectarea pulmonară pot apărea oricând pe parcursul bolii Still şi necesită o monitorizare atentă a evoluţiei bolii.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresiva a intervalului între administrări), urmat eventual de

întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudenţă şi numai după obţinerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienţii pediatrici al părintelui sau tutorelui legal, în cazul pacienţilor care după oprirea terapiei cu corticosteroizi menţin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de "boală clinic inactivă" cu o durata de cel puţin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune.

Tapering-ul se va realiza progresiv, (în trepte în etape de câteva luni 3-6 luni), cu prudenţă şi va ţine cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia şi răspunsul la tratament, precum şi de riscul de recădere.

La pacienţii nonresponderi la unul dintre agenţii biologici sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului III al prezentului protocol.

Ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat prin spaţierea administrării, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;

- tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu tuberculoză activă, infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

- antecedente de hipersensibilitate la substanţele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

- sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;

- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;

- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

- pierderea calităţii de asigurat;

- în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV); pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like

- pentru anakinra: pacienţi cu insuficienţă renală severă (CLcr < 30 ml/minut), neutropenie (NAN<1,5 x 10^9/l), AST/ALT ≥1,5 x limita maximă normală.

Precauţii

***1.** Vaccinări.*

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică (dacă nu a fost efectuată în schema de vaccinare a Ministerului Sănătăţii), anti-hepatită A şi antivaricelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.

Înaintea iniţierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum şi dovada vaccinărilor antivaricelă şi antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta o doză unică de vaccin anterior iniţierii acestei terapii.

Pentru varicelă şi hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (Ac anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

În concordanţă cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare şi cortizonice:

- Puls-terapie cu metil-prednisolon;

- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;

- MTX ≥ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);

- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);

- ciclosporina ≥ 2,5 mg/kg/zi;

- azatioprina ≥ 1 - 3 mg/kg/zi;

- ciclofosfamida ≥ 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menţionate anterior şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.

***2.** Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.*

***3.** Pentru Anakinra se recomandă determinarea numărului de neutrofile înainte de începerea tratamentului, lunar în primele 6 luni de tratament şi trimestrial după aceea. La pacienţii care devin neutropenici (NAN < 1,5 x 10^9 /l), NAN trebuie monitorizat cu atenţie iar tratamentul cu Anakinra trebuie întrerupt.*

V. Medici curanţi şi medici prescriptori

Medicul de specialitate (care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conţine date despre:

- diagnosticul de artrită idiopatică juvenilă/boala Still după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);

- starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);

- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către pacient, părinte

sau tutorele legal;
- nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătăţii copilului privind abilităţile sale funcţionale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;
- recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandându-se ca datele sa fie introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale.

Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea într-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către:
- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie şi reumatologie) sau
- un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică sau reumatolog cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică

Pentru boala Still cu debut la vârsta adulta pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[1], IXEKIZUMABUM**[1], GUSELKUMABUM**[1Ω] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**[1Ω], UPADACITINIB**[1], APREMILASTUM**[1Ω]**

I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artrita psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulaţii, coloană vertebrală sau enteze) şi cel puţin 3 puncte din următoarele 5 categorii:
1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);
4. absenţa factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:
- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:
- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:
- numărul mare de articulaţii activ afectate (> 5 articulaţii dureroase sau tumefiate);
- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ sau VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidenţiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezenţa manifestărilor extra-articulare (în special dactilită, afectare unghială, psoriazis cutanat sau unghial sever, uveita).

II. Tratamentul artritei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenţionale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) şi remisive sintetice ţintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2019, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic, 2 săptămâni pentru forma poliarticulară). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:
- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);
- activităţii joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:
- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când exista contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii

non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă).

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:
- numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;
- numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ.

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP.

În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:
- remisiune: DAPSA ≤ 4;
- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA ≤ 14;
- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA ≤ 28;
- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:
- scăderea (reducerea) cu cel puţin 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai puţin de 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine o îmbunătăţire de cel puţin 50% în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:
- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- VSH şi/sau PCR cantitativ.
- BASDAI şi/sau ASDAS, după caz, în formele cu AP predominant axiala.

Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocanţi de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilastum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:
1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. Pacienţi cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAPSA > 14), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin unul dintre următorii parametri:
- 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);
- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau VSH > 28 mm/h.
3. Eşecul la terapia convenţională:
- pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 şi/sau ASDAS ≥ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durata totala de cel puţin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;
- pacienţi cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durata totala de cel puţin 4 săptămâni şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.
4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată. Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioada relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti- HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artritei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumab, ixekizumab), blocanţi de IL23 (guselkumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs, în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- **certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie iniţiat ca tratament de întreţinere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situaţie, infliximabul trebuie reiniţiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreţinere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreţinere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informaţii privind trecerea pacienţilor de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienţii omit administrarea unei injecţii cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiţi să-şi administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor iniţială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienţii trebuie să fie instruiţi să sară peste doza omisă, să aştepte până la următoarea doză programată şi apoi să rămână la schema lor iniţială.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecţii subcutanate de 300 mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecţii de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecţie) la intervale de 4 săptămâni.
- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandata este de 100 mg prin injecţie subcutanată în săptămânile 0 şi 4, urmată de o doză de întreţinere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienţii cu risc crescut de afectare a articulaţiilor constatat la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
- **Tofacitinib (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungita) o data pe zi, oral şi este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienţii adulţi care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi şi cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.
- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Upadacitinib poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).
- **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineaţa şi seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricţii alimentare. Este necesar un program iniţial de creştere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de iniţiere ce asigura tratamentul pentru 14 zile. După creşterea iniţială, nu este necesară repetarea acesteia.Apremilast poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDAMARDs. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru

pacienţii vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilast împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină şi sunătoare), aceştia din urmă putând determina pierderea eficacităţii apremilastului. Pacienţilor care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii;
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- Indicele compozit DAPSA, după caz BASDAI/ASDAS.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA ≤ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA ≤ 14), după 6 luni de tratament. Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament (DAPSA50) la 3 luni faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).

Pentru pacienţi cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea iniţială. Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic, iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1, se recomanda schimbarea tratamentului biologic/sintetic ţintit administrat, cu un alt preparat biologic/sintetic ţintit.

Situaţii speciale la pacienţii responderi:

a) pacienţii cu boală severa (prezenta de modificări structurale de osificare sau afectarea articulaţiilor coxo-femurale sau manifestări extraarticulare) pot continua tratamentul chiar dacă ASDAS este peste 2,1 cu condiţia sa fi prezentat o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea iniţială;

b) pacienţii care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creştere a activităţii bolii, cu depăşirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară şi reîncadrare în responder sau nonresponder.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeaşi substanţă activa care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa unui răspuns semnificativ la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schema de întreţinere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se creşte intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schema de întreţinere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15 mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilast: 60 mg/zi - se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau

contraindicaţii pentru acestea

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
- pentru agenţii anti-TNFα pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm^3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm^3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficienţă hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

Precauţii şi atenţionări pentru pacienţii trataţi cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidenţă crescută de afecţiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecţii grave, trombembolism venos (TEV) şi mortalitate, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiţi factori de risc, care au fost trataţi cu JAKi, comparativ cu pacienţii trataţi cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă şi sunt relevante în cadrul tuturor indicaţiilor aprobate ale JAKi, în afecţiunile inflamatoare şi dermatologice. JAKi trebuie administraţi numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienţii:

- cu vârstă de 65 de ani şi peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alţi factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariţia afecţiunilor maligne.

JAKi trebuie administraţi cu precauţie la pacienţii cu factori de risc pentru TEV, alţii decât cei enumeraţi mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienţi cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toţi pacienţii. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienţii despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicata, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ŞI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[1], IXEKIZUMABUM**[1Ω] ŞI SINTETICI ŢINTIŢI: UPADACITINIBUM**[1Ω]**

I. Definiţia afecţiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulaţiile sacro-iliace şi coloana vertebrala), uneori şi articulaţiile periferice (oligoartrita asimetrica interesând

predominant articulaţiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestări extraarticulare (uveita acuta anterioara, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum şi un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axiala** (SpAax) şi **forma periferica** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boala inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulaţii sacro-iliace şi coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axiala nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografica, şi
- spondiloartrita axiala radiografica (SpAax r), numita şi spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidenţiată radiologic.

II. Tratamentul spondiloartritei axiale

Tratamentul trebuie ghidat în funcţie de:

a) manifestări clinice actuale ale bolii

b) simptomatologia pacientului şi factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamaţie;
- durere;
- nivel de funcţionalitate/dizabilitate;
- afectarea articulaţiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidităţi, medicaţie concomitentă, particularităţile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele şi pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacităţii AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 4 săptămâni, cu condiţia unei tolerante satisfăcătoare.
- Sulfasalazina - este indicata doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind iniţiat cu 500 mg/zi şi crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiţia unei tolerante bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativa după 4 luni de tratament.
- terapia biologică/sintetica ţintită a modificat prognosticul pacienţilor cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activităţii bolii, ci şi oprirea evoluţiei bolii, permiţând reintegrarea socială a pacienţilor tineri condamnaţi la invaliditate, cu scăderea costurilor totale şi în special a celor indirecte datorate handicapului fizic şi echilibrarea balanţei cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienţilor cu SpAax (SpAax r/SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar) şi blocanţi de IL17 (secukinumab, ixekizumab) sau sintetic ţintit (upadacitinb):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabileşte de către medicul reumatolog, şi se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamaţie activa sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puţin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (călcâi)
- uveita
- dactilita
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliita, care sa îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă şi redoare, cu durata de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare şi nu dispare în repaus;
- limitarea mişcării coloanei lombare în plan sagital şi frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3 - 4 sau sacroiliita bilaterală grad 2 - 4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezenţa criteriului imagistic asociat cel puţin unui criteriu clinic.

2. Boala activă şi severă:

- BASDAI ≥ 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puţin 4 săptămâni şi/sau ASDAS ≥ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă). Conform recomandărilor ASAS/EULAR 2022 va fi întotdeauna preferata evaluarea activităţii bolii folosind indicele ASDAS.
- semne obiective de inflamaţie: VSH > 28 mm/h şi/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative) sau IRM sacroiliace cu semne de inflamaţie activa.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacţia articulaţiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0 - 10, în care se notează cu 0 = absenţa durerii, oboselii şi 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 şi 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0 - 10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile şi tumefacţiile articulare resimţite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcţie de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS ≥ 2,1 şi < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 şi < 2,1 (boală cu activitate joasa);
- ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eşecul terapiilor tradiţionale

a) cel puţin 2 AINS administrate continuu, cu o durata totala de cel puţin 4 săptămâni, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienţii cu SpAax şi SA numai cu afectare axiala, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele cu manifestări periferice, cel puţin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puţin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice şi/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezenţa afectărilor articulaţiilor coxofemurale şi a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiţionali de severitate ce permit administrarea terapiei biologice cu anti-TNFα sau anti IL17 sau sintetice ţintite la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 1,3 şi 2,1.

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice/sintetice ţintite

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologie mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică/sintetica ţintită se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic/sintetic ţintit să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice/sintetice ţintite sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti- HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice/sintetice ţintite la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică/sintetica ţintită a SpAax poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice/sintetice ţintite medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

La pacienţii la care sunt îndeplinite criteriile privind iniţierea terapiei biologice/sintetice ţintite medicul curant va alege, în funcţie de particularităţile cazului şi caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic/sintetic ţintit pe care îl consideră adecvat. Dacă există antecedente de uveită recurentă sau boala inflamatorie intestinala activă, este de obicei preferat un anticorp monoclonal antiTNFα. La pacienţii cu manifestări semnificative de psoriazis pot fi preferaţi inhibitorii de IL-17. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic/sintetic ţintit cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanţii TNFα utilizaţi în SpAax:

1. adalimumabum original şi biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecţii subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 şi 4; doza de întreţinere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

3. etanerceptum (original şi biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr)

4. golimumab: 50 mg lunar în aceeaşi dată a lunii subcutanat. La pacienţii cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

5. infliximabum (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie iniţiat ca tratament de întreţinere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situaţie, infliximabul trebuie reiniţiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreţinere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreţinere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informaţii privind trecerea pacienţilor de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienţii omit administrarea unei injecţii cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiţi să-şi administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor iniţială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienţii trebuie să fie instruiţi să sară peste doza omisă, să aştepte până la următoarea doză programată şi apoi să rămână la schema lor iniţială.

Blocanţi de IL17 utilizaţi în SpAax:

1. secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2 şi 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienţii care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg şi au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecţii subcutanate de 300 mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

2. Ixekizumab(**face obiectul unui contract cost volum):** doza recomandată este de 160 mg (două injecţii a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpA ax nr).

Terapia sintetica ţintită utilizata în SpA ax:

Upadacitinib (**face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecţie gravă până la obţinerea controlului asupra infecţiei. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina). Se indică în tratamentul SpAax (SA şi SpA ax nr).

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Secukinumab şi ixekizumab nu se recomandă pacienţilor cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne şi simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea secukinumab sau ixekizumab trebuie întreruptă şi trebuie iniţiat tratamentul adecvat.

Precauţii şi atenţionări pentru pacienţii trataţi cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidenţă crescută de afecţiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecţii grave, trombembolism venos (TEV) şi mortalitate, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiţi factori de risc, care au fost trataţi cu JAKi, comparativ cu pacienţii trataţi cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă şi sunt relevante în cadrul tuturor indicaţiilor aprobate ale JAKi, în afecţiunile inflamatoare şi dermatologice. JAKi trebuie administraţi numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienţii:

- cu vârstă de 65 de ani şi peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alţi factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariţia afecţiunilor maligne.

JAKi trebuie administraţi cu precauţie la pacienţii cu factori de risc pentru TEV, alţii decât cei enumeraţi mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienţi cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toţi pacienţii. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienţii despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

Nu se recomandă pe perioada tratamentului cu biologice sau cu inhibitori de JAK utilizarea de vaccinuri cu virusuri vii.

Evaluarea răspunsului la tratamentului biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ţinând cont de reducerea scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea iniţială.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic/sintetic ţintit (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea iniţială.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1, se recomanda schimbarea tratamentului biologic/sintetic ţintit administrat, cu un alt preparat biologic/sintetic ţintit.

Situaţii speciale la pacienţii responderi:

- pacienţii cu boală severă (prezenta de modificări structurale de osificare sau afectarea articulaţiilor coxo-femurale sau manifestări extraarticulare) pot continua tratamentul dacă chiar dacă ASDAS este peste 2,1 cu condiţia sa fi prezentat o reducere a scorului ASDAS ≥ 1,1 fata de evaluarea iniţială
- pacienţii care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creştere a activităţii bolii, cu depăşirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară şi reîncadrare în responder sau nonresponder.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic, iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariţia unei reacţii adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunţate după schimbări succesive ale agenţilor biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Atitudinea la pacienţii aflaţi în stadiul de boală inactivă persistentă

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic/sintetic ţintit, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în stadiul de boală inactivă persistentă, cu un scor ASDAS ≤ 1,3 şi valori normale VSH şi PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original şi biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se creşte intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se creşte intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic;
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumab 80 mg: injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic
- upadacitinib 15 mg se administrează 1 cp o data la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice/sintetice ţintite sau contraindicaţii pentru acestea

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, ixekizumab, upadacitinib la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice/sintetice ţintite;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice/sintetice ţintite, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
- pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
- pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficienţă hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

informaţii demografice şi generale despre pacient;

diagnosticul cert de SA;

istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;

antecedente semnificative şi comorbidităţi;

starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcţionale);

BASDAI, ASDAS;

nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
alte teste de laborator relevante;
evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
preparatul biologic/sintetic ţintit recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
apariţia şi evoluţia în caz reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice/sintetice ţintite se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic/sintetic ţintit .

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic/sintetic ţintit. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic/sintetic ţintit recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic/sintetic ţintit, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], CERTOLIZUMABUM**[1], RITUXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**[1], ABATACEPTUM**[1] ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIBUM**[1], TOFACITINIBUM**[1], UPADACITINIBUM**[1], FILGOTINIBUM**[1]**

I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce şi în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienţi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

Conform recomandărilor de management al PR elaborate de EULAR în 2022, în aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:

- persistenta unui grad moderat sau ridicat de activitate a bolii, evaluat printr-un indice DAS28 ≥ 3,2, în ciuda tratamentului cu csDMARDs
- valori mari ale reactanţilor de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h
- numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate)
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- eroziuni evidenţiate imagistic (radiografic sau prin ultrasonografie)
- răspunsul insuficient la cel puţin 2 preparate csDMARDs

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere şi excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică şi cu remisive sintetice ţintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.

Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenţionale (csDMARDs) şi sintetice ţintite (tsDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2022, tratamentul cu remisive sintetice convenţionale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară[1])	Puncte
1 articulaţie mare[2])	0
2 - 10 articulaţii mari	1
1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)[3])	2
4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)	3
> 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)[4])	5
B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[5])	
FR şi anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[6])	
PCR şi VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor[7])	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:

[1]) afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile interfalangiene distale nu se evaluează.

[2]) articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, articulaţiile tibio-tarsiene.

[3]) articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene.

[4]) se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).

[5]) valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a

laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic. [6]) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local. [7]) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.
Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:
- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);
- activităţii joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:
- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică şi sintetică ţintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:
  • ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
  • azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii administraţi pe perioade scurte de timp trebuie avuţi în vedere la iniţierea sau schimbarea csDMARDs, în doze şi cai variate de administrare, însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:
- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;
- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:
- DAS28 ≤ 2,6 = remisiune:
- DAS28 > 2,6 şi ≤ 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28 ≥ 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	> 1,2	0,6 - 1,2	< 0,6
DAS28 < 3,2	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 > 5,1	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convenţional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:
- numărul de articulaţii dureroase (NAD);
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţii biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum (original şi biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original şi biosimilar), tocilizumabum, abataceptum şi cu remisive sintetice ţintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:
1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate moderata sau ridicată a bolii (DAS ≥ 3,2), în pofida tratamentului administrat; pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:
- 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi/sau tumefiate);
- şi 2 din următoarele 3 criterii:
• redoare matinală peste 60 de minute;
• VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pacienţii cu factori de prognostic nefavorabil);
• proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pentru pacienţii cu factori de prognostic

nefavorabil) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicaţiei on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă cu factori de prognostic nefavorabil, cu activitate moderata a bolii (DAS ≥ 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 3 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).

Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv convenţional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii.

Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ţinând cont de riscul crescut al reactivării infecţiilor cu virusuri hepatitice B şi C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea iniţierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecţiilor cronice cu virusurile hepatitice B şi C.

Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitaţi alături de transaminaze înainte de iniţierea unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti- VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţi biologici şi terapii sintetice ţintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferinţă sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab (original şi biosimilar);
- sau un preparat sintetic ţintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib)

Tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) şi sintetică ţintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menţinut şi după iniţierea biologicului sau remisivului sintetic ţintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de tocilizumab sau de sintetic ţintit (tsDMARDs). De menţionat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situaţii speciale ce trebuie documentate: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD);
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Conform recomandărilor de management al AR elaborate de EULAR în 2022, până la atingerea ţintei terapeutice răspunsul terapeutic se va evalua folosind criteriul de ameliorare semnificativa, reprezentând o îmbunătăţire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la iniţierea terapiei.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs): la pacienţii care nu ating ţinta terapeutica (remisiunea sau activitatea joasa a bolii) după 6 luni de tratament sau nu prezintă o ameliorare semnificativa după 3 luni (reprezentând o îmbunătăţire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la iniţierea terapiei) la primul tratament biologic sau

sintetic ţintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (alegerea făcându-se în funcţie de particularităţile cazului, de evoluţia şi de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului; în cazul eşecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acţiune;
- abatacept;
- rituximab (original şi biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică ţintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenţei de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanţilor de TNFα: adalimumab (original şi biosimilar), certolizumab, etanercept (original şi biosimilar), golimumab, infliximab (original şi biosimilar)

1. Adalimumab (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

3. Etanercept (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii.

La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeaşi dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

5. Infliximab (original şi biosimilar): în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

Tratamentul cu infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată trebuie iniţiat cu dozele de infliximab de încărcare, care pot fi administrate intravenos sau subcutanat. Când dozele de încărcare sunt administrate subcutanat, Infliximabum 120 mg trebuie administrat sub formă de injecţie subcutanată, urmat de injecţii subcutanate suplimentare la 1, 2, 3 şi 4 săptămâni de la prima injecţie, apoi la interval de 2 săptămâni. Dacă pentru iniţierea tratamentului dozele de infliximab de încărcare se administrează intravenos, trebuie administrate intravenos 2 perfuzii cu infliximab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Primul tratament cu infliximab administrat subcutanat trebuie iniţiat ca tratament de întreţinere la 4 săptămâni de la a doua administrare intravenoasă. Doza recomandată de întreţinere pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg, la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situaţie, infliximabul trebuie reiniţiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreţinere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreţinere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informaţii privind trecerea pacienţilor de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienţii omit administrarea unei injecţii cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiţi să-şi administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor iniţială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienţii trebuie să fie instruiţi să sară peste doza omisă, să aştepte până la următoarea doză programată şi apoi să rămână la schema lor iniţială.

B. Clasa blocanţilor co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecţie subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

C. Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăşi doza totală de 800 mg/PEV).

Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conţinutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienţii care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea

doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original şi biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:

- pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus descrise.

În situaţii particulare menţionate mai jos, rituximab (original şi biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecţiuni demielinizante
- prezenţa unei suprapuneri cu o altă colagenoză (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozita, etc).

Rituximab (original şi biosimilar): se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original şi biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original şi biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original şi biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original şi biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, şi numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiţii de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală (DAS 28 ≥ 3,2); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu ≥ 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):

- **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg o dată pe zi este recomandată pentru pacienţii cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) şi malignitate, pentru pacienţii cu vârste de ≥ 65 ani şi pentru pacienţii cu un istoric de infecţii cronice sau recurente. O doză de 4 mg o dată pe zi poate fi luată în considerare pentru pacienţii care nu au obţinut un control adecvat al activităţii bolii cu doza de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată este de 2 mg odată pe zi pentru pacienţii cu clearance-ul creatininei între 30 şi 60 ml/minut. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Doza recomandată de baricitinib trebuie redusă la jumătate pentru pacienţii aflaţi sub tratament cu inhibitori de OAT3 cu potenţial puternic de inhibare, cum este probenecidul.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungita) o data pe zi, oral. Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi şi cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe parcursul tratamentului pentru semne şi simptome de embolism pulmonar.
- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child- Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecţie gravă până la obţinerea controlului asupra infecţiei. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).
- **filgotinib:** doza recomandată este de 200 mg (comprimate filmate)/zi, oral. Administrarea filgotinibului în asociere cu alte imunosupresoare puternice, precum ciclosporina, tacrolimusul nu este recomandată. Doza de 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienţii cu vârsta de ≥ ~~75~~ 65 ani şi insuficienţă renală moderată sau severă (ClCr între 15 şi < 60 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 ml/minut). Filgotinibul trebuie administrat cu prudenţă la pacienţii aflaţi în tratament cu inhibitori ai carboxilesterazei 2 (CES2), precum fenofibrat, carvedilol, diltiazem sau simvastatină. Datele din studiile clinice nu au fost sugestive pentru efectele asociate filgotinib asupra funcţiei testiculare.

Atitudinea la pacienţii cu poliartrită reumatoidă aflaţi în remisiune persistentă

Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii stringente care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiţia bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:

- numărul articulaţiilor dureroase ≤ 1;
- numărul articulaţiilor tumefiate ≤ 1;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 2 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) ≤ 3,3, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs), sau a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) sau remisiv sintetic convenţional cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumab (original şi biosimilar): 40 mg - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de

6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanercept (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumab: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- rituximab (original şi biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumab: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15 mg/zi - se reduce doza la 15 mg o data la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
- filgotinib: 200 mg/zi - se reduce doza la 100 mg o dată pe zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sau contraindicaţii pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs):

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original şi biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original şi biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- sarcina/alăptarea: la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
- pierderea calităţii de asigurat;
- în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

- pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab (original şi biosimilar): pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;
- pentru baricitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L, număr absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/minut şi pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.
- pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm^3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm^3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 x 10^9 celule/L, numărului absolut de limfocite < 0,5 x 10^9 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficienţă hepatică severă (clasă Child-Pugh C).
- pentru filgotinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie întrerupt temporar la pacienţii la care se observă valori ale numărului absolut de neutrofile < 1 × 10^9 celule/l, numărului absolut de limfocite < 0,5 × 10^9 celule/l sau hemoglobină < 8 g/dl în timpul abordării terapeutice de rutină a pacientului, pacienţi cu clearance al creatininei < 15 ml/minut şi pacienţi cu insuficienţă hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

3. Precauţii şi atenţionări pentru pacienţii trataţi cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidenţă crescută de afecţiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecţii grave, trombembolism venos (TEV) şi mortalitate, la pacienţii cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiţi factori de risc, care au fost trataţi cu JAKi, comparativ cu pacienţii trataţi cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă şi sunt relevante în cadrul tuturor indicaţiilor aprobate ale JAKi, în afecţiunile inflamatoare şi dermatologice. JAKi trebuie administraţi numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienţii:

- cu vârstă de 65 de ani şi peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alţi factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariţia afecţiunilor maligne.

JAKi trebuie administraţi cu precauţie la pacienţii cu factori de risc pentru TEV, alţii decât cei enumeraţi mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienţi cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toţi pacienţii. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienţii despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),

- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici sau sintetici ţintiţi (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENŢI BIOLOGICI ŞI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalităţi

Psoriazisul vulgar este o afecţiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvenţă în populaţia generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalenţă, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severităţii psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată şi caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar şi în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling, Induration, Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeţei tegumentare afectate se consideră că suprafaţa unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafaţa sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare uşoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obţinute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parţial				
factorul A				
factor corecţie	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				

leziuni		fără	marcate			
E	eritem	0	1	2	3	4
I	indurație	0	1	2	3	4
D	descuamare	0	1	2	3	4

factorul A corespunzător ariei afectate

1 pentru 10%
2 pentru 10 - 30%
3 pentru 30 - 50%
4 pentru 50 - 70%
5 pentru 70 - 90%
6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienţilor cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF, PGA etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieţii pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliţi (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepţia Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toţi pacienţii cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

Tratamentul pacienţilor cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate al

pacientului. Psoriazisul este o afecţiune cu evoluţie cronică, odată declanşată afecţiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viaţa. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor evolutive nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicaţia utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă şi sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaţionale (de exemplu terapia cu calcipotriol şi betametazonă, acid salicilic şi mometazonă, acid salicilic şi betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraţilor potrivit legislaţiei în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinaţii calcipotriol şi dermatocorticoid) sau loţiuni/soluţii (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienţilor la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicaţiei (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei iniţiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcţie de particularităţile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua şi tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici (atât molecule originale cât şi biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acţiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienţilor cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulara) la pacienţii suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci şi placarde - populaţie ţintă

Pacienţi cu psoriazis vulgar cronic în plăci şi placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

• **Adalimumab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulţi

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 80 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza iniţială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienţii care nu au avut răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creştere a frecvenţei dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obţine ţinta terapeutică la doza cu o frecvenţă crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obţine ţinta terapeutică la doza cu frecvenţă crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacităţii terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienţii care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvenţă crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeaşi atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii şi adolescenţi

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic şi fototerapii.

Doza de adalimumab - original şi biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecţie subcutanată săptămânal, pentru primele două doze şi ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienţii care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecţiei este ales în funcţie de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original şi biosimilar în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducţie de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială
≥ 30 kg	Doza de inducţie de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza iniţială

• **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroza tumorala alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (ataşat unei substanţe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în placi moderat pana la sever la pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapia biologica.

Tratamentul se iniţiază cu o doza de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0,2 şi 4, după care se continua terapia cu o doza de 200 mg la fiecare doua săptămâni. Poate fi luată în considerare o doza de 400 mg la fiecare doua săptămâni pentru pacienţii care nu răspund corespunzător ,pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obţine ţinta terapeutica la doza crescuta după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuala(de întreţinere). Dacă nu se obţine aceasta ţinta terapeutica,se ia în considerare schimbarea agentului biologic**. Continuarea terapiei trebuie evaluata cu atenţie la pacienţii care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienţi cu răspuns slab iniţial pot înregistra ulterior îmbunătăţiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

• **Etanercept** - original şi biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obţinută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulţi

Tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul şi radiaţiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienţi adulţi. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului şi necesităţile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleaşi îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienţii sunt intoleranţi la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienţilor care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original şi biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

• **Infliximab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienţi adulţi care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicaţie sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluţie perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 şi 6 săptămâni după prima perfuzie şi apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasa), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original şi biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut şi seringă preumplută având o concentraţie de 120 mg. Această formă terapeutică nu se foloseşte la iniţierea tratamentului ci doar ca terapie de întreţinere. Administrarea subcutanată se iniţiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la iniţiere şi la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase şi 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

• **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulţi

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 şi 12, apoi doza de întreţinere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii şi adolescenţi

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii şi adolescenţi cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg şi la adolescenţi care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obţin control adecvat sau prezintă intoleranta la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluţia nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranţă şi de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată şi măsurată periodic, înainte de administrare. În funcţie de greutatea corporală se stabileşte doza terapeutică.

a. 25 - 50 kg - Doza iniţială (S0) - 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se foloseşte seringa de 80 mg/1 ml soluţie. Se elimină întreg conţinutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosinţă şi cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27 g pentru a se efectua injecţia. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanţa rămasă şi neutilizată se aruncă.

b. > 50 kg - Doza iniţială (S0) - 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringa preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Secukinumab -** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obţinut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulţi

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreţinere.Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienţii cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni şi numai o singură data.**

Copii şi adolescenţi (copii şi adolescenţi, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii şi adolescenţi, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidaţi pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea afecţiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcţie de greutatea corporală (Tabelul 1) şi se administrează prin injecţie subcutanată, în doza iniţială în săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, urmată de o doză lunară de întreţinere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecţii subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecţii subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecţii subcutanate a 300 mg sau a două injecţii subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii şi adolescenţi

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 25 kg	75 mg
25 to < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*) poate fi crescută până la 300 mg)

*) Unii pacienţi pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

• **Bimekizumab -** este un anticorp monoclonal de tip IgG1/k umanizat produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologie de ADN recombinant. Acesta se leagă selectiv cu afinitate crescută de citokinele IL-17AA, IL-17FF şi IL-17AF, blocând interacţiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulţi

Bimekizumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu psoriazis vulgar în plăci moderat până la sever, la adulţii care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienţii adulţi cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecţii subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 şi la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienţii care nu prezintă nicio îmbunătăţire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienţi cu greutatea corporală ≥ 120 kg care nu au obţinut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăţi suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienţii care au obţinut totuşi un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată şi numai pentru 3 luni.

• **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulţi

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienţi cu greutate > 100 kg

Pentru pacienţii cu greutatea > 100 kg doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la aceşti pacienţi, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii şi adolescenţi

Tratamentul pacienţilor copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani şi peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obţin un control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcţie de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 şi 4 şi ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcţie de greutate pentru pacienţii copii şi adolescenţi:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecţiei (ml) la pacienţii < 60 kg, utilizaţi formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml şi trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienţii copii şi adolescenţi care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

• **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca ţintă IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutica recomandata este de 100 mg administrata subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreţinere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienţii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1,care are ca ţintă IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienţii adulţi care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrata subcutanat în săptămânile 0, 4 şi apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienţi cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăţi prin continuarea tratamentului pe o perioada mai lungă de 16 săptămâni

• **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) şi inhibă interacţiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp şi care este implicată în răspunsurile inflamatorii şi imunitare). Prin această acţiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine şi chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecţie subcutanată în săptămânile 0 şi 4 şi ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienţii cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obţinut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 3 luni şi numai o singură data.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienţii care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecţie subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate.

Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învineţită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulara disponibile în România

• **Apremilast** (**face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acţionează la nivel intracelular şi modulează o reţea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 creşte valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF-α, IL-23, IL-17 şi a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast la pacienţii adulţi este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineaţa şi seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricţii alimentare. Este necesar un program iniţial de creştere treptată a dozelor. Dacă pacienţii omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obişnuită.

<u>Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici sau terapii cu molecule mici cu acţiune intracelulara pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)</u>

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri(de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever

şi

- DLQI ≥ 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la iniţierea tratamentului

şi

- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

o metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
o acitretin 25 - 50 mg zilnic
o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 şedinţe/săptămână)

sau

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

<u>Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii (cu vârstă între 4 şi 18 ani)</u>

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcţională şi/sau cu nivel înalt de suferinţă şi/sau dificil de tratat: regiunea feţei, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32, PSSI ≥ 24, ESIF ≥ 16) de peste 6 luni. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever.

şi

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

şi

- scor cDLQI ≥ 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii):

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătăţire a scorului PASI cu mai puţin de 50% din scorul la iniţierea tratamentului respectiv îmbunătăţire cu mai puţin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la iniţierea tratamentului **şi** îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte faţă de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice şi cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

o metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână

o acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic

o ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic - conform RCP

o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acţiune intracelulara

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu acţiune intracelulara se va face cu respectarea legislaţiei în vigoare în funcţie de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbidităţile pre-existente, de experienţa medicului curant şi de facilităţile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la iniţierea terapiei cu molecule mici cu acţiune intracelulara (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienţi

Este obligatorie introducerea pacienţilor în registrul de psoriazis în perioada terapiei convenţionale sistemice la iniţierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acţiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de şase luni şi pentru fiecare evaluare precum şi la modificarea terapiei.

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici/terapie cu molecule mici cu acţiune intracelulara

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicaţii absolute):

- pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
- pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicaţie nu se regăseşte în rezumatul caracteristicilor produsului);
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenta unde se solicita avizul explicit al medicului infecţionist)
- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
- orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

Contraindicaţii relative:

- PUVA - terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- infecţie HIV sau SIDA
- sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauţii conform rezumatului caracteristicilor produsului;
- afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
- administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
- orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.

Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI faţă de momentul iniţial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF respectiv PGA ≤ 2) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât şi în alte zone ale corpului şi se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI şi PSSI) se ia în consideraţie scorul cel mai sever.

şi

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulara se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deşi pacientul se încadra în ţinta terapeutică - de ex. sarcina, intervenţie chirurgicala etc), tratamentul poate fi reluat cu acelaşi medicament (cu excepţia Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioada de minim 12 luni, este necesara reluarea terapiei convenţională sistemică şi doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiţiei anterioare) sau care prezintă reacţii adverse importante şi este eligibil conform protocolului se poate iniţia o terapie biologica. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durata mai mica şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus, se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/

molecula mica cu acţiune intracelulara

3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/moleculă mică cu acţiune intracelulară.

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de iniţierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) şi DLQI
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	
Infecţie TBC*)	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

*) nu este necesara pentru iniţierea tratamentului cu molecula mica cu acţiune intracelulară

2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice - la 3 luni

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulara prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) şi DLQI
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/ molecula mica cu acţiune intracelulară

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) sau PGA ≤ 2 şi DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menţinerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, faţă de valoarea iniţială (NAPSI, PSSI, ESIF,) şi PGA ≤ 2 - DLQI (menţinerea reducerii scorului cu 5 puncte faţă de valoarea iniţială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie şi examen clinic)	Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, boli cu demielinizare, insuficienţă cardiacă, malignităţi etc.	la fiecare 6 luni
Infecţie TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*)	**După primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Începând cu al doilea an şi pentru aceştia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Dacă se considera necesar de către medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA).**
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	**anual**
	hepatita C (Ac anti HVC)	**anual**
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	**anual**
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

*) nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu acţiune intracelulară

Recomandări privind evaluarea infecţiei TBC

Tuberculoza este o complicaţie potenţial fatală a tratamentului cu agenţi biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toţi pacienţii înainte de a se iniţia tratamentul cu agenţi biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară posteroanterioară şi un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferongamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcţie de localizare.

Sunt consideraţi cu risc crescut de tuberculoză pacienţii care prezintă cel puţin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT ≥ 5 mm (diametru transversal al induraţiei) sau QFTG ≥ 0,35 UI/mL (în condiţiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat ≥ 1 cm^3, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenţi biologici se recomandă a fi iniţiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecţia tuberculoasă latentă); în situaţii speciale (urgenţă) el poate fi început şi mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienţilor sub tratament cu agenţi biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică şi educaţia pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferinţă acelaşi cu cel iniţial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ şi pacientul nu a avut altă indicaţie de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet şi corect a unei ITBL după evaluarea iniţială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absenţa persistenţei ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulara

În cazul pacienţilor care la evaluare nu ating sau nu menţin ţinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acţiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acţiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu acţiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeaşi clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacţie adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acţiune intracelulară sau invers, cu respectarea condiţiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie şi se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă şi DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulţi

Unitatea sanitară:	Data:
Nume pacient:	Diagnostic:
Semnătură pacient:	Nume şi parafă medic:
Adresa:	Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant
4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant
5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant
7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?
   Da/Nu - Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?
   Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant
10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
    Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc - Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:	
Data:	Scor:
Nume:	Vârsta:
Nume părinţi:	Nume şi parafă medic
Adresa:	Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?
Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa Nr. 2

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulara

DATE GENERALE
Pacient:
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔ ⊔
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA ☐ NU ☐
Anexaţi un exemplar DA ☐ NU ☐
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii).

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pretratament)
Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _
La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa şi semnătura medicului anatomopatolog şi autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)

*) termenul de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observaţii (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient ŞI SEMNATE ŞI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmoplantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:
se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.
Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA*)			
Alte date de laborator semnificative			

*) nu este necesara pentru iniţierea tratamentului cu molecula mica cu acţiune intracelulară

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ PROPUS:
INIŢIERE ☐

Agent biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI) .....

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACŢIUNE INTRACELULARĂ (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI) .....
DOZĂ de continuare .....
Interval de administrare .....
Mod de administrare .....
SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐
Agent biologic/ molecula mica cu acţiune intracelulara ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....
Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu acţiune intracelulara (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu acţiune intracelulara vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....
.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....
.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:
Bună ☐ Necorespunzătoare ☐
XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....
.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Naţional de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de Psoriazis şi a pacienţilor care au terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultaţie, reţeta etc) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.**
Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice/ molecula mica cu acţiune intracelulara şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).
După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.
Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.
☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.
Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)
NUME .....
PRENUME .....
Semnătură pacient:

Medic: (completaţi cu majuscule)
NUME .....
PRENUME .....
Semnătura şi parafa medic:

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

Anexa Nr. 3

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume ..... Prenume .....
Data naşterii: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
Adresa .....
.....
Telefon .....
Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:
Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	**Data diagnostic (lună/an)**	**Tratament actual**
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			

ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Ulcere trofice			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Reacţii postperfuzionale			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

La iniţierea tratamentului se va anexa şi **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse, ineficienţă sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la MTX, furnizaţi detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observaţii (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: _ _/_ _/_ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinţi sau aparţinătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmo-plantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat - PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			

Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIŢIERE ☐
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂŢII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIŢIERE ŞI APOI DIN 6 ÎN 6 LUNI)
Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

DOZĂ de continuare .....
Interval de administrare .....
Mod de administrare .....

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐
Agent biologic ineficient/care a produs o reacţie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....
Agent biologic nou introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):
.....
.....

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieţi toate RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....
.....

X. Complianţa la tratament:
Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....
.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Naţional de psoriazis.
Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, apoi la 6 luni de la iniţiere şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).
După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toţi pacienţii care au fost supuşi tratamentului cu agenţi biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
Subsemnaţii .....,
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)
Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....
Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.
Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.
Medicul specialist care a recomandat tratamentul:
.....
Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali
.....
.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)
.....

Semnătura şi parafa medicului

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI
1.1. Criterii de includere în tratament:
• biochimic:
- ALT peste valoarea normală
• virusologic:
- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN - VHB >/= 2000 UI/ml
• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal şi viremie VHB > 2000 ui/ml, la iniţierea medicaţiei antivirale.

Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puţin 7 KPa.

• Evaluarea histologică, virusologică şi biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opţiuni terapeutice la pacientul naiv

• **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: - până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Situaţii în care este indicat Entecavir faţă de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani
- boala osoasă (situaţii clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
- boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/1.73 m^2, albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dl, hemodializă)

Observaţii

La pacientul cu insuficienţă renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcţie de clearance-ul creatininei (tabel 1)

• **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Observaţii

În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale.

Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir.

Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

• **Adefovir:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă şi reacţiile adverse renale frecvente.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii

• **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă. Doar în situaţii speciale: reacţii adverse, intoleranţă sau contraindicaţii de administrare Entecavir sau Tenofovir.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcţie de clearence-ul la creatinină

Clearence-ul creatininei (ml/min)	Entecavir*)		Adefovir	Tenofovir
	Pacienţi naivi la ANN	Pacienţi cu rezistenţă la lamivudină sau ciroză decompensată		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienţi hemodializaţi**) sau dializă peritoneală	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	10 mg la 7 zile, după dializă	245 mg la 7 zile

*) La doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluţie orală. Dacă soluţia orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spaţierea dozelor.

**) În zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după şedinţa de hemodializă.

• **Interferon pegylat α-2a*)**

- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.

1.3. Decizia terapeutică iniţială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică iniţială

1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	**Definiţie**
Lipsă de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 1 log10 după 12 spt de terapie Lipsa scăderii viremiei cu cel puţin 2 log10 după 24 spt de terapie
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parţial	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obţinerea nedetectabilităţii la 24 de săptămâni de terapie
	- pentru pacienţii care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) şi care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistenţa la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.
	- pentru pacienţii care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) şi care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendinţa la creştere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eşec terapeutic doar situaţia în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puţin de 2 log10 faţă de valoarea anterioară terapiei. - rezistenţa la entecavir - switch la tenofovir - rezistenţa la tenofovir - deşi nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir
Breakthrough virusologic	creşterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV faţă de nadir

• Evaluarea răspunsului iniţial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
- ALT
- ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log10, se consideră rezistenţă primară şi se opreşte tratamentul.
• Evaluarea ulterioară a pacienţilor se va face din punct de vedere virusologic astfel:
- La 6 luni interval până la obţinerea unei viremii nedetectabile
- Anual pentru pacienţii care au ajuns la viremie nedetectabilă
Această evaluare va cuprinde:
- ALT;
- AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienţilor cu AgHBe pozitiv.
- ADN-VHB.
• În funcţie de răspunsul biochimic şi virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariţia Ag HBs
• Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienţii cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obţine ADN-VHB nedetectabil şi seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienţi se poate continua tratamentul până la dispariţia AgHBs.
• Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienţii non-cirotici la care s-au realizat cel puţin 3 ani de supresie virală susţinută şi numai dacă aceşti pacienţi pot fi monitorizaţi foarte atent după oprirea tratamentului antiviral
• Creşterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creşterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistenţă şi lipsă de răspuns terapeutic.
• Rezistenţa şi lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului şi luarea unei noi decizii terapeutice.
• Dispariţia AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după şase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariţia sau nu a Ac anti HBs.

Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/ nucleotidici

În cazul semnalării rezistenţei la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenţei la analogii nucleozidici/nucleotidici

1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a
În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiţie
Lipsa de răspuns	• la pacienţii cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săpt. de tratament
Răspuns virusologic	• scăderea viremiei cu cel puţin 2 log10 faţă de valoarea iniţială după 24 spt de tratament • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	• seroconversie în sistem HBe pentru pacienţii HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacienţii HBe negativi

• **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**
- pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi Ac HBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 săpt. post-terapie
- verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt şi la 24 săpt. după terminarea terapiei
- iniţierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de iniţiere (reevaluare histologică, virusologică şi biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

• **Evaluare în timpul terapiei:**
- Urmărire lunară hemoleucograma completă şi ALT, TSH la 3 luni

• **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**
- se va face la 6 luni şi la 12 luni de la sfârşitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum şi evaluarea activităţii necroinflamatorii şi fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de iniţiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Categorii de pacienţi pretrataţi:

I. Pacienţi pretrataţi cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

• Identice cu pacienţii naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistenţa la lamivudină)

Opţiuni terapeutice

• **Entecavir**
- Doza recomandată: 1 mg/zi*)
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- Se adaptează doza la clearence-ul la creatinină (vezi tabel 1)

*) În cazul pacienţilor cu eşec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecţi, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienţii care au fost pretrataţi cu lamivudină (şi la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistenţa la aceasta.

sau

• **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

• **Interferon pegylat α-2a*)**
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.

b. Pacienţi cu lipsă de răspuns sau eşec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

• Pacienţii la care se semnalează eşec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenţei, se vor trata cu:

Opţiuni terapeutice

• **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
- În cazul schemelor terapeutice conţinând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de iniţierea terapiei precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, şi, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, inclusiv pacienţii care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcţiei renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienţii cu afectare renală anterior iniţierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opţiune terapeutică, cu doze adaptate la clearence-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creştere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearence-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficienţa reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depăşesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

• **Interferon pegylat α-2a*)**
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

II. Pacienţi pretrataţi cu alţi analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca şi în cazul pacienţilor naivi.

III. Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criterii de includere în tratament:

• Se evaluează şi se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca şi pacienţii naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament
• viremie detectabilă, indiferent de valoare
• IgG anti-VHD negativ;
• ciroză demonstrate histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)
Opţiuni terapeutice
• **Entecavir**
- Doza recomandată - 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
sau
• **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
• **Adefovir**: nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.
- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
• **Lamivudina:** nu se foloseşte ca opţiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistenţă.
- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariţia Ag HBs sau până la pierderea eficacităţii.
Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină
• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
• Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleaşi ca şi în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ
Criterii de includere în tratament:
• ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
• IgG anti-VHD negativ
• Ciroză clasa Child Pugh B sau C
Opţiuni terapeutice
• **Entecavir**
- Doza recomandată - 1 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.
sau
• **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.
Pacienţii vor fi monitorizaţi atent pentru a depista la timp apariţia unor reacţii adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică şi disfuncţia renală.
Evaluarea răspunsului la tratament:
• Se vor verifica ALT şi viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.
• Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creşterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC
• În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecţiei VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât şi cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca şi în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
• Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât şi tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleaşi condiţii ca în cazul monoinfecţiei VHB
• Pacienţii care prezintă coinfecţie VHC (cu RNA-VHC replicativ) şi VHB şi care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe şi încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C şi încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecţiei virale B.
• Pacienţii cu Ag HBs negativ şi anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizaţi şi testaţi pentru reactivarea VHB în caz de creştere a transaminazelor.

6. COINFECŢIE VHB-HIV
Criterii de includere în tratament:
• ca la monoinfecţia cu VHB;
• alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
• tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primeşte HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului şi tenofovirului, pentru a nu determina mutaţii de rezistenţă ale HIV.
6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de iniţiere a terapiei HAART
• nu se folosesc antivirale active şi pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecţia cu HIV
Opţiuni terapeutice
• **Interferon pegylat α-2a**
- Doza recomandată: 180 µg/săptămână,
- Durata terapiei: 12 luni
sau
• **Adefovir**
- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB
Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV
6.3. Tratament combinat HIV-VHB
Criterii de includere în tratament:
• ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;
• tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
• de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenţei HIV.
Pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină şi creşterea ADN-VHB > 1 log10 copii/ml faţă de nadir;
• se menţine lamivudina şi se adaugă tenofovirul la schema ARV;
• pot fi alese entecavirul sau adefovirul.
6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi
• evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucţie imună;
• tratament cu tenofovir + lamivudină şi completarea schemei ARV - tip HAART.

7. COINFECŢIE VHB + VHD
7.1. Pacient naiv
Se pot descrie trei situaţii distincte în coinfecţia VHB + VHD: (fig. 5)
a. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă şi viremie VHD nedetectabilă
b. Infecţie VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă şi viremie VHD detectabilă
c. Infecţie VHB + VHD în care atât viremia VHB cât şi viremia VHD sunt detectabile

Infecţie VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la aceşti pacienţi; trebuie evaluaţi pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luaţi în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

7.1.a. Terapie în situaţia în care viremia VHB > 2000 ui/ml şi viremie VHD nedetectabilă

Pacienţii coinfectaţi B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi trataţi ca şi pacienţii monoinfectaţi VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidenţierea unei eventuale reactivări a infecţiei VHD.

7.1.b. Terapie în situaţia în care viremia VHB este detectabila sau nedetectabilă şi viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criterii de includere în tratament:

• biochimic:
- ALT mai mare decât valoarea maximă normală
• virusologic:
- AgHBs pozitiv;
- AgHBe pozitiv/negativ;
- IgG anti-HVD pozitiv;
- ADN - VHB pozitiv sau negativ;
- ARN - VHD pozitiv.

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu ALT normal, viremie VHB şi viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

• vârsta
- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidităţi care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidităţi va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijeşte boala asociată infecţie B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic şi psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opţiuni terapeutice

• **Interferon pegylat alfa-2a:**
- Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

• **Interferon pegylat alfa-2b**
- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apare răspunsuri virusologice tardive la pacienţii non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluţie virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 şi 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral şi la care se constată reapariţia viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca şi în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcţie de nivelul de replicare al VHB şi VHD (ca şi la pacientul naiv).

7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienţi. Se iniţiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

• Tuturor pacienţilor ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).

• Pacienţii AgHBs pozitivi candidaţi pt chimio/imunoterapie (pacienţi cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienţi cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienţi cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei şi 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare;

• Toţi pacienţii AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi şi AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecţiei VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicaţiei imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puţin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN

• Toţi pacienţii AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi şi care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizaţi - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniţia o schemă terapeutică conţinând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opţiuni terapeutice

• **Entecavir:**
- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienţii cu transplant hepatic trataţi cu ciclosporină sau tacrolimus, funcţia renală trebuie evaluată cu atenţie înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

• **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Doza adaptată la clearence-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

• Vârsta mai mare de 3 ani
• Copii cu greutate >/= 32,6 kg pentru terapia cu Entecavir
• Adolescenţi cu vârsta între 12 şi < 18 ani cu greutate >/= 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
• biochimic:
- ALT >/= 2 x N
• virusologic:
- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
- Indiferent de prezenţa sau absenţa AgHBe
- IgG antiHVD negativ;
- ADN-VHB >/= 2000 UI/ml

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor la iniţierea medicaţiei antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamaţie, pacienţii cu hepatită cronică VHB şi viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicaţia antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.

• Pentru iniţierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv şi minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

• Pentru iniţierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puţin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

• **Interferon standard α-2b*)**
- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

_____

*) Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluţie, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

• **Tenofovir**
Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, şi greutate >/= 35 kg
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
• **Entecavir**
Copii şi adolescenţi cu greutate de cel puţin 32,6 Kg
- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
- Durata terapiei: nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
Observaţii:
- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală şi hepatică
- Deşi Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluţia nu a fost înregistrată în România şi firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricţie de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică iniţială - se va ţine cont de acelaşi algoritm ca şi în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:
• pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie
• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la 24 spt după terminarea terapiei
• pentru pacienţii cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activităţii necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
• Dacă viremia HBV se menţine sub 2000 ui/ml şi se constată reducerea activităţii necroinflamatorii faţă de momentul iniţial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare şi se constată menţinerea necroinflamaţiei la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir şi Tenofovir:
• pentru pacienţii cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe şi ACHBe la 24, 48 spt de tratament şi la 24 spt post-terapie
• verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt şi la fiecare 24 spt până la obţinerea seroconversiei şi a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
• Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puţin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistenţă primară
• Dacă viremia HBV se menţine la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuţie rezistenţa secundară şi se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
• Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei şi 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conţinând interferon

Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici

```
                 _____________________
                | Schema iniţială de tratament |
                |_____________________|
 ____________________________________________
|
|
|   ____________v_____________
|  | Entecavir, Tenofovir |
|  |_____________________|
|
|   ____________v_____________
|  |   Viremie spt 24    |
|  |_____________________|
|            /        \
|   ____v_________   __v_________
|  | Scădere cu |   | Scădere cu |
|  | >/= 2 log10|   | < 2 log10  |
|  |____________|   |____________|
|        |                  \
|   ____v_________   __v_____________
|  | Viremie spt 48 |   | Rezistenţă primară |
|  |________________|   |____________________|
|        /     \                  |
|   ____v_____   _v_____________   ____v_____
|  | nedetectabilă |  | > 1000 ui/ml |  | Stop terapie |
|  | sau valoare   |  |______________|  |______________|
|  | sub 1000 ui/ml|  |        ^
|  |_______________|  |   ____v_____________________
|  |  | Se ia în discuţie rezistenţa dobândită dacă nu se |
|  |  | constată o scădere cu > 2 log faţă de valoarea de |
|  |  | la evaluarea anterioară                           |
|  |  | Se poate continua terapia încă 6 luni urmând ca   |
|  |  | schema să fie reevaluată după acest interval      |
|  |  |___________________________________________________|
|  |____________________________________________________|
|
|   ____v_____________________________________________________
|  | Continuare terapie până la obţinerea seroconversiei în sistemul HBs şi încă |
|  | 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie,        |
|  | AgHBs/ACHBs şi AgHBe/ACHBe la:                                             |
|  | • 6 luni până la obţinerea nedetectabilităţii viremiei                      |
|  | • 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă                              |
|  |_____________________________________________________________________________|
```

În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală şi dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENŢI PRETRATAŢI

Pacienţi cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienţii care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice şi de monitorizare identică cu cea a pacienţilor naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienţi

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECŢIE VHB + VHC

• se tratează virusul replicativ;

• la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei şi monitorizării pacienţilor naivi cu hepatită cronică VHB

• la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie şi monitorizare pentru pacienţii naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECŢIE VHB-HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

• ca la monoinfecţia cu VHB;

• alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

• **Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de iniţiere a terapiei antivirale faţă de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

• ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) şi HIV;

9.6.4. Pacienţii cu ciroză VHB şi HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

9.7. COINFECŢIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

• biochimic:

- ALT >/= 2 x N.

• virusologic:

- AgHBs pozitiv;

- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;

- ARN - VHD pozitiv.

• vârsta - peste 3 ani

• Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienţilor cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml şi/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puţin F1 sau A1 pacienţii sunt eligibili pentru medicaţia antivirală (prin urmare oricare dintre situaţiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicaţie de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml).

Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

• **Interferon standard α-2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m^2/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.

- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapic şi/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienţi

10. Pacienţi cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflaţi pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic

• Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obţine negativarea ADN VHB şi de a preveni reinfecţia grefei.

• Tratamentul antiviral standard indicat este:

• Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.

• Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.

• Parametrii clinici şi de laborator necesită a fi monitorizaţi strict (lunar) la pacienţii cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

10.1. Prevenţia reinfecţiei VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenţia reinfecţiei se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenţi, cu rate

reduse de rezistenţă, pe toată perioada vieţii post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcţia renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamaţiei hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecţiei VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primeşte o grefă de la donor cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

10.2. Pacienţi Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcţie de viremie/clinică
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV şi au factori de risc pentru această infecţie trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii şi cele fără testare AgHBs iniţială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naşte;
- Se recomandă screeningul şi vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăţilor tratamentului în timpul gravidităţii, teratogenităţii unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilităţii transmiterii infecţiei la făt dar şi asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecţiei la femeia gravidă sunt telbivudina şi tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranţă în sarcină şi barierei genetice înalte.
- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză şi cu valori normale sau uşor crescute ale ALAT şi care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naştere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecţiei cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT şi care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepţia.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neaşteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.

• Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit şi tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.

• Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.

• Profilaxia transmiterii infecţiei la făt:

• Imunizarea pasivă şi activă a nou-născutului la naştere: imunoglobulină HB şi respectiv vaccinare

• Dacă mama este AgHBs pozitivă şi cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) şi/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă şi pasivă a nou-născutului la naştere.

• Medicaţia antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama doreşte să alăpteze sau până la 3 luni după naştere.

- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naştere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
- Toţi copiii născuţi din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV şi vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni şi la 6 luni după naştere)
- Copiii născuţi din mame AgHBs - pozitive vor fi testaţi pentru AgHBs şi Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECŢIEI CU VHB LA GRAVIDE

12. Medici prescriptori

Iniţierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecţioase, nefrologie (doar pentru pacienţii cu afectare renală consecutivă infecţiei cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică şi pediatrie cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripţia ulterioară va fi efectuată de către medicul care a iniţiat terapia antivirală sau de către un medic specialist de medicină internă

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de

specialitate, medicul specialist de medicină internă sau medical de familie pot continua prescrierea, în dozele şi pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.

_____

i WFH, 2020 https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2020/26/S6 (accesat pe 5 ianuarie 2021).

ii RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation•ro.pdf, p.3.

iii RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation•ro.pdf, p.8.

iv RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation•ro.pdf, p.4.

v Chowdary, P, Mullins, ES, Konkle, BA, et al.: Long-term safety and efficacy results from a phase 3b, openlabel, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2020; 26: e168- e178.https://doi.org/10.1111/hae.14052.

vi RCP Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-productinformation•ro.pdf, p.6.

Protocol 231 lendronate corespunzător poziţiei nr. 21 cod (M003M): OSTEOPOROZĂ - ACIDUM ALENDRONICUM; ACIDUM RISEDRONICUM**; ACIDUM ZOLENDRONICUM**; COMBINAŢII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**; DENOSUMABUM(Prolia)**; TERIPARATIDUM**(original şi biosimilar)**

Notă: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) şi DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate şi nu se prescriu în cadrul Programului naţional de boli endocrine - tratamentul medicamentos al pacienţilor cu osteoporoză

I. INDICAŢIA TERAPEUTICĂ

Osteoporoza este o afecţiune endocrină scheletică, sistemică, silenţioasă şi endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos;
- creşterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calităţii osoase şi creşterea riscului de fractură.

Incidenţa fracturilor este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbaţi, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viaţă rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbaţi nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de şold apar la bărbaţi, iar incidenţa fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de şold apar la bărbaţi, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbaţi se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical şi socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creşterii rapide a populaţiei vârstnice, făcând din tratamentul preventiv şi curativ o preocupare majoră.

Importanţa clinică a osteoporozei este dată de apariţia fracturilor de antebraţ, de corp vertebral şi de şold. Cea mai gravă este fractura de şold, ca urmare a morbidităţii sale crescute, a mortalităţii care i se asociază şi a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebraţului şi ale părţii superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidităţi considerabile şi, fiind întâlnite mai des decât fracturile de şold, au consecinţe dificile şi de durată asupra calităţii vieţii. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puţin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creşterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficienţă ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de şold parentală, fond etnic, fractură vertebrală clinică sau morfometrică anterioară, fractură anterioară datorată unui traumatism minim (adică fractură osteoporotică anterioară), artrită reumatoidă, fumat curent, consum de alcool (3 sau mai multe băuturi pe zi), densitate minerală osoasă scăzută (DMO), deficienţă de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoză, cădere şi imobilizare.

Un alt factor de risc pentru fractura osteoporotică este utilizarea pe termen lung a anumitor medicamente, cele mai frecvent implicate fiind glucocorticoizii, anticoagulantele, anticonvulsivantele, inhibitorii aromatazei, medicamentele chimioterapeutice ale cancerului şi agoniştii hormonilor care eliberează gonadotropina.

Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creştere, cu consecinţe majore asupra stării de sănătate a populaţiei vârstnice care are un important impact asupra calităţii vieţii pacienţilor pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social şi economic.

Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor diagnosticaţi cu osteoporoză

Evaluarea calităţii osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienţilor cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinanţilor acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepţia markerilor turnoverului osos şi a determinării densităţii minerale osoase, în absenţa unei fracturi de fragilitate în istoricul pacientului, determinarea DMO este cel mai eficient predictor al riscului de fractură, fiind cunoscut ca standard de aur util atât pentru diagnostic, cât şi pentru stabilirea riscului de fractură şi monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbţiometria duală cu raze X). Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviaţii standard faţă de media adultului tânăr de acelaşi sex

Definiţia OMS a osteoporozei

Normal	Scor T >- 1 DS
Osteopenie	Scor T între - 1 şi - 2,5 DS
Osteoporoză	Scor T ≤- 2,5 DS
Osteoporoza severă sau instalată	Scor T ≤- 2,5 DS cu fractură de fragilitate

Stratificarea pacienţilor în funcţie de riscul de fractură - metoda actuală de selectare a pacienţilor pentru intervenţia terapeutică:

Risc foarte crescut de fractură au pacienţii cu:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puţin 12 luni de la iniţierea unui tratament antiosteoporotic
- fracturi de fragilitate în timp ce primesc medicamente care cauzează leziuni scheletice, cum ar fi corticosteroizii pe termen lung
- scor T <- 3 DS (la nivelul coloanei lombare, şold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menţionate nu este posibilă sau este alterată major)
- probabilitate foarte mare de fractură în urma evaluării prin FRAX® (instrument de evaluare a riscului de fractură accesat pe https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf).

Pentru România stratificarea riscului de fractură calculat prin FRAX conform ghidului european este redat în anexa 1.

Risc crescut de fractură au următorii pacienţi: femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani şi unul din următorii factori de risc:

- fractură de fragilitate în antecedente
- scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS
- scor T între - 1 şi - 2,5 DS şi probabilitate mare de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

Risc scăzut de fractură au pacienţii femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani:

- fără fracturi
- cu scor T >- 2,5 DS şi probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienţi:
- Toate femeile cu vârsta de 65 de ani sau peste
- Toate femeile aflate în postmenopauză:
• Cu antecedente de fracturi de fragilitate
• Cu osteopenie sau osteoporoză identificată radiografic
• În caz de începere sau administrarea terapiei sistemice pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
- Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervenţiile farmacologice:
• Greutate corporală redusă (indice de masă corporală < 20 kg/m^2)
• Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi (≥ 3 luni)
• Antecedente familiale de fractură osteoporotică
• Menopauză precoce
• Fumatul actual
• Consumul excesiv de alcool
- Osteoporoză secundară
- Bărbaţi peste 70 ani

Managementul osteoporozei include:
- Măsuri generale privind exerciţiul fizic şi prevenţia căderilor
- Nutriţie adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu şi vitamina D; în cazul afectării funcţiei renale (pacienţi peste 65 de ani, IRC moderată sau severă) este recomandat înlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliţi activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)
- Tratament farmacologic.

II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC

1. CRITERII DE INCLUDERE

a) Pacienţi (femei în postmenopauză sau bărbaţi peste 50 de ani) diagnosticaţi cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS

b) Pacienţi cu fractură osteoporotică vertebrală sau de şold

c) Pacienţi cu scor T între - 1 şi - 2,5 DS şi fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraţ

d) Pacienţi cu scor T între - 1 şi - 2,5 DS şi probabilitate mare de fractură majoră osteoporotică (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezenţa unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut).

Factorii de risc incluşi în calculatorul FRAX sunt următorii, cu definiţiile aferente (acestea pot fi accesate şi pe pagina FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro)

Factorii de risc incluşi în calcularea FRAX (WHO)	Caracteristici
Vârsta	> 40 ani
Sexul	
IMC (indice de masă corporală)	Calculat în baza înălţimii (cm) şi a greutăţii corporale (kg)
Istoric familial de fractură de şold	Fractura de şold la unul dintre părinţi
Fractura de fragilitate în antecedente	Inclusiv fractura vertebrală la radiografie
Tratament cu glucocorticoizi	Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici ≥ 7,5 mg/zi prednison sau echivalent
Artrita reumatoidă	Diagnostic confirmat
Fumatul activ	Pacient fumător în prezent
Consumul de alcool	Mai mult sau egal 3 unităţi pe zi
Osteoporoza secundară	Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boală hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază

FRAX® estimează o probabilitate la 10 ani de fractură de şold şi osteoporotică majoră (şold, coloană vertebrală, humerus sau antebraţ). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul şoldului şi factorii de risc clinici în calculatorul disponibil pe pagina de web: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau tabelele disponibile pe pagina: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf

Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul ţării noastre (anexa 1).

Parametrii de evaluare minimă şi obligatorie pentru iniţierea tratamentului antiosteoporotic (nu mai vechi de 6 luni):
- examinare clinică completă
- evaluarea factorilor de risc de fractură
• Determinarea DMO prin DXA
• Determinarea riscului de fractură majoră osteoporotică la 10 ani prin FRAX (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro sau (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf) interpretarea acestuia se va face în contextul caracteristicilor ţării noastre (vezi anexa 1)
- hemoleucogramă completă
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, rata filtrării glomerulare, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină; 25 (OH) vitamina D serică
- markerii biochimici ai turnoverului osos în cazuri selectate.

Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru iniţierea tratamentului cu agenţi terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcţie de caz:
- TSH, fT4
- Parathormon seric
- cortizol liber urinar sau teste adiţionale statice şi dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului
- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

2. CRITERII DE EXCLUDERE

Pacienţii cu contraindicaţii sau intoleranţi la tratamentul cu agenţi terapeutici antiosteoporotici - conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză includ:
- **Bifosfonaţi:** alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat
- **Hormoni peptidici:** teriparatid, calcitonină (recomandată doar pentru controlul durerii în fractura osteoporotică recentă)
- **Estrogeni** (sub formă de terapie hormonală de menopauză), tibolon (STEAR, pentru femeile aflate în postmenopauză), raloxifen (SERM, pentru femeile aflate în postmenopauză)
- **Anticorpi monoclonali:** Denosumab(Prolia)

Calciul din dietă şi suplimentar, precum şi vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

Terapii antirezorbtive: bifosfonaţii, denosumab(Prolia), estrogenii, STEAR, SERM

Terapie anabolică: teriparatidul

Teriparatidul şi denosumabul(Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.

Schema de administrare este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcţie de stratificarea gradului de risc de fractură (adaptat după Kanis JA, Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020 Jan; 31(1):1-12).

	Risc scăzut	Risc crescut	Risc foarte crescut
Măsuri dietetice, calciu, 235 lendro D	Optimizarea statusului calciului şi vitaminei D	Optimizarea statusului calciului şi vitaminei D	Optimizarea statusului calciului şi vitaminei D
Exerciţii fizice	Exerciţii fizice adecvate	Exerciţii fizice adecvate şi prevenirea căderilor	Exerciţii fizice adecvate şi prevenirea căderilor
Tratament	Modificări ale stilului de viaţă Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM	Terapie antirezorbtivă (bifosfonaţi, denosumab (Prolia)[1])	Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia)[1], zoledronat, 235 lendronate, risedronat)/ Terapie anabolică (teriparatidul[1]) urmată de antirezorbtiv osos

[1]) Denosumab (Prolia) şi teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

IV. CONTRAINDICAŢII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic în parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei

V. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII

Osteonecroza de mandibulă (ONM) definită ca prezenţa osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătăţii.

Factorii de risc includ afecţiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare şi igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienţii care sunt luaţi în considerare pentru tratament cu agenţi anti-rezorbtivi (bifosfonaţi, denosumab).

Fractura atipică de femur (FAF) definită ca fractură subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaţilor pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menţionat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depăşeşte cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 - 5 ani cu bifosfonaţi, pacientul este reevaluat privind riscul său de fractură. Dacă acesta este scăzut se poate recomanda o pauză de tratament, cu reevaluare anuală a pacientului, pentru a verifica posibila scădere a masei osoase şi creşterea riscului de fractură, situaţie în care se recomandă reluarea terapiei antiosteoporotice. Dacă riscul de fractură rămâne crescut, se recomandă înlocuirea cu un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

Durata totală maximă a tratamentului cu teriparatid trebuie să fie de 24 luni.

Tratamentul de 24 luni cu teriparatid nu trebuie repetat de-a lungul vieţii unui pacient.

După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonaţi, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase şi a eficacităţii anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienţii trebuie trecuţi pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Reevaluările pentru monitorizarea pacienţilor iniţiaţi pe tratament cu agenţi terapeutici antiosteoporotici în cadrul programului naţional de boli endocrine - vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog.

Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament):

- **evaluare DXA la 1 - 2 ani** sau în funcţie de decizia medicului curant, de preferat pe acelaşi aparat
- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul şi urmărirea evoluţiei pacienţilor cu osteoporoză se face numai prin **DXA**, (densitometria osoasă cu ultrasunete nu constituie un criteriu de diagnostic al osteoporozei, deci de introducere în program, fiind doar o investigaţie de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire şi tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services - FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei şi programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare şi gestionare a femeilor şi bărbaţilor în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze şi în România, deoarece majoritatea pacienţilor care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare şi tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic şi integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare şi necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistenţă primară, departamentul de ortopedie şi traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog etc.

VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condiţiile ineficienţei terapeutice definite ca:

- apariţia unei fracturi de fragilitate după cel puţin un an de tratament
- scor T mai mic comparativ cu cel iniţial, cu pierdere de masă osoasă de cel puţin 5% la coloana vertebrală lombară şi respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări seriate DXA ale densităţii minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

se va schimba produsul, condiţie valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ţinând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei complianţe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI

Iniţierea şi continuarea tratamentului pentru pacienţii înrolaţi în Programul naţional de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unităţile de specialitate prin care se derulează acest program. Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum şi combinaţii (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie şi pe sublista B din anexa la H.G. nr. 720/2008 republicată cu modificările şi completările ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe bază de recomandare medicală (în baza scrisorii medicale), situaţie în care pacientul **nu mai beneficiază de aceste medicamente în cadrul Programului naţional de boli endocrine.**

1. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women**. Osteoporos Int. 2019 Jan; 30(1):3-44.

2. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020 May; 26(Suppl 1):1-46.

3. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1; 104(5):1595-1622.

Anexa Nr. 1

Categoria de vârstă (ani)	**PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX (riscul calculat pentru fractura majoră osteoporotică este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă)**
50 - 54	**5,8**
55 - 60	**7,1**
60 - 64	**8,7**
65 - 69	**10**
70 - 74	**12**
75 - 79	**13**
80 - 84	**14**
peste 85	**12**

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 22, cod (N025G): DUREREA NEUROPATĂ

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât şi non-medicamentos.

În funcţie de etiologia durerii neuropate, se pot utiliza mai multe clase de medicamente după cum urmează:

1. Polineuropatia dureroasă (cea ai frecvent cauză fiind polineuropatia diabetică):

a. Medicamentele cu dovezi de eficacitate sunt reprezentate de antidepresivele triciclice, duloxetinum, venlafaxinum, gabapentinum, pregabalinum, derivaţi opioizi puternici şi tramadolum (clasa I, nivel A de evidenţe)

b. Medicaţia trebuie iniţiată cu doze mici crescătoare şi ajustată în funcţie de toleranţa/comorbidităţile pacientului şi de eficacitatea clinică a tratamentului

- **De primă intenţie se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentinum/pregabalinum (nivel A de evidenţe)**
- **Duloxetinum şi venlafaxinum sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienţilor cu afecţiuni cardiace**
- **Derivaţii opioizi puternici şi lamotrigina sunt indicaţi ca medicaţie de linia a doua/a treia (nivel B)**

c. În cazul polineuropatiei din infecţia HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

2. Nevralgia postherpetică:

a. Medicaţie de linia 1 (nivel A de evidenţe)

- **Antidepresive triciclice**
- **Pregabalinum**
- **Gabapentinum**
- **Lidocaina topic**

b. Medicaţie de linia a 2-a:

- **Opioizi puternici**

3. Nevralgia idiopatică de trigemen:

a. Medicaţie de linia 1:

- **cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidenţe)**
- **Oxcarbazepina cu doze între 600 şi 1800 mg/zi (nivel B de evidenţe)**

b. Medicaţia de linia a 2-a:

- **Baclofen**
- **Lamotrigina**

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-şi adapteze doza de medicamente la frecvenţa crizelor

d. La pacienţii la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere şi tratamentul chirurgical

4. Durerea de cauză centrală:

a. Reprezintă durerea cauzată de o leziune la nivel SNC

b. Ea poate să apară după un AVC, traumatism spinal, scleroză multiplă sau alte etiologii

c. Tratamentul trebuie bazat pe principiile generale ale tratamentului din durerea neuropată periferică şi pe profilul de siguranţă al medicamentului

- Medicaţia de linia 1:

• În durerea după AVC sau traumatism spinal şi în scleroza multiplă se recomandă **pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice** (nivel B de evidenţe)

- Medicaţia de linia a 2-a:

• **Lamotriginum** (nivel B de evidenţe)

5. În alte afecţiuni dureroase neuropatice:

a. Infiltrarea neoplazică

b. Durerea posttraumatică sau postchirurgicală:

c. Sindromul membrului fantomă

d. Sindromul Guillain-Barre

e. Durerea neuropată de cauze multiple

- În toate aceste afecţiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanţă cu toleranţa şi eficacitatea clinică (nivel I şi II de evidenţe)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 23, cod (N030C): DUREREA CRONICĂ DIN CANCER

NOTĂ:

Pentru toate aserţiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidenţă (A - D) conform definiţiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

EVALUAREA DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:

1. Înaintea iniţierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul şi intensitatea acesteia, precum şi efectul ei asupra pacientului pe toate planurile (evaluarea durerii totale). (A)
2. Evaluarea durerii efectuată de către pacient trebuie să primeze. (B)
3. Pentru un control eficient al durerii trebuie evaluate toate dimensiunile acesteia (fizică, funcţională, psihosocială şi spirituală). (C)
4. Trebuie efectuată şi o evaluare completă a stării psihologice şi a condiţiei sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietăţii şi, mai ales, a depresiei, precum şi a concepţiilor pacientului despre durere. (B)
5. Severitatea durerii şi efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferenţiate şi fiecare trebuie tratat optim. (B)
6. Evaluarea continuă a durerii trebuie efectuată folosind un instrument simplu, cum ar fi scala numerică sau cea analog-vizuală. (B)
7. Durerea severă apărută brusc la pacienţii cu cancer trebuie recunoscută de toţi medicii ca fiind o urgenţă medicală şi trebuie evaluată şi tratată fără întârziere. (C)
8. De asemenea, trebuie evaluate concepţiile pacientului şi ale familiei acestuia despre durere. (C)

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENŢII CU CANCER:

1. Pacienţilor trebuie să le fie oferite informaţii şi instrucţiuni referitoare la durere şi managementul acesteia şi trebuie încurajaţi să ia parte activ la terapia durerii lor. (A)
2. Principiile de tratament din programul OMS de control al durerii din cancer trebuie să fie ghidul de referinţă pentru terapia durerii la pacienţii oncologici. (B)
3. Această strategie terapeutică (OMS) trebuie să constituie standardul la care trebuie să se raporteze noile tratamente pentru durere care se află în cercetare. (B)
4. Pentru a se utiliza eficient scara analgezică OMS, analgezicele trebuie selectate în funcţie de evaluarea

iniţială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)

5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scării analgezice OMS corespunzătoare severităţii durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei iniţiale trebuie întotdeauna ajustată în funcţie de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă şi nu este controlată cu medicaţia corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicaţia corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeaşi potenţă (de pe aceeaşi treaptă a scării OMS). (B)

8. La toţi pacienţii cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicaţia analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat şi profilactic, nu "la nevoie". (C)

ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ

• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UŞOARĂ

1. Pacienţii cu durere uşoară trebuie trataţi cu un antiinflamator nesteroidian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteroidian şi au risc de efecte secundare gastrointestinale se va asocia omeprazol 20 mg/zi sau misoprostol 200 mcg de 2 - 3 ori/zi. (A)

3. La pacienţii care primesc un antiinflamator nesteroidian şi prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UŞOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ

1. Pacienţii cu durere uşoară până la moderată trebuie trataţi cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteroidian. (B)

2. Dacă efectul opioidului pentru durerea uşoară până la moderată (opioid slab) la doză optimă nu este adecvat, nu va fi schimbat pe un alt opioid slab, ci se va avansa pe treapta III a scării analgezice. (C)

3. Analgezicele combinate, conţinând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienţii cu cancer. (C)

• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS III: DURERE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

1. Morfina este opioidul de primă alegere pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă la pacienţii cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată şi trebuie utilizată oricând este posibil. (C)

3. Opioidele alternative trebuie luate în considerare în cazul în care titrarea dozei de morfină este limitată de efectele adverse ale acesteia. (B)

UTILIZAREA OPIOIDELOR ÎN TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE DE INTENSITATE MODERATĂ PÂNĂ LA SEVERĂ

INIŢIEREA ŞI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ

1. Doza de opioid trebuie titrată în aşa fel încât să asigure analgezie maximă cu minimum de efecte secundare pentru fiecare pacient în parte. (B)

2. Oricând este posibil, titrarea se va efectua folosind preparate de morfină cu eliberare imediată. (C)

3. Preparatele de morfină cu eliberare imediată trebuie administrate la 4 - 6 ore pentru a menţine nivele analgezice constante. (C)

4. Când se iniţiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicaţii.

ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)

1. Toţi pacienţii trataţi cu opioide pentru durere moderată până la severă trebuie să aibă acces la analgezie pentru durerea incidentă, cel mai frecvent sub forma preparatelor de morfină cu eliberare imediată. (C)

2. Doza de analgezic pentru durerea incidentă (durerea breakthrough) trebuie să fie de 1/6 din doza totală zilnică de morfină orală. (C)

3. Analgezia pentru durerea incidentă poate fi administrată oricând, asociat analgeziei regulate, dacă pacientul are durere. (C)

CONVERSIA ÎN PREPARATE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

1. Odată ce controlul durerii este obţinut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeaşi doză de morfină, administrată sub formă de preparate cu eliberare controlată. (A)

2. Când se realizează conversia, se administrează prima doză de morfină cu eliberare controlată la ora următoarei doze de morfină cu eliberare imediată, după care se întrerupe administrarea morfinei cu eliberare imediată. (B)

EFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANŢĂ ŞI DEPENDENŢĂ

1. La toţi pacienţii trataţi cu opioide trebuie prescris un tratament profilactic regulat cu laxative, care trebuie să combine un laxativ stimulant cu unul de înmuiere. (B)

2. Toxicitatea opioidelor trebuie combătută prin reducerea dozei de opioid, menţinerea unei hidratări adecvate şi tratamentul agitaţiei/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situaţii acute). (C)

3. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranţei farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Iniţierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependenţa psihologică. (C)

5. Pacienţii trebuie asiguraţi că nu vor deveni dependenţi psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

ADMINISTRAREA PARENTERALĂ

1. La pacienţii care necesită opioid parenteral este de ales calea subcutanată. (B)

2. Pentru a calcula doza zilnică necesară de morfină subcutanată se va diviza doza zilnică orală de morfină cu 2 sau 3. (C)

3. Nu trebuie uitată doza de morfină subcutanată pentru durerea incidentă, care trebuie să fie 1/6 din doza zilnică de morfină subcutanată. (C)

4. Informaţii detaliate legate de stabilitatea şi compatibilitatea în perfuzie a medicamentelor frecvent utilizate în perfuziile continue subcutanate trebuie să fie disponibile pentru personalul medical care prepară aceste perfuzii. (C)

5. Tot personalul medical care utilizează seringi automate sau administrează perfuzii continue subcutanate trebuie să aibă competenţa de a efectua aceste manopere. (C)

OPIOIDE ALTERNATIVE

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienţii cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)

2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă şi poate fi utilizat la pacienţii cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum şi în cazul imposibilităţii utilizării căii de administrare orale. (B)

3. Oxicodona este o alternativă la pacienţii care nu tolerează morfina. (B)

4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranţei dificile la morfină sau la pacienţii cu disfuncţii cognitive induse de morfină. (B)

CO-ANALGETICELE

1. La pacienţii cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) şi/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)

2. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părţi moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicaţii). (C)

TERAPIA ONCOLOGICĂ SPECIFICĂ

1. Hormonoterapia trebuie încercată la toate cazurile netratate de cancer de prostată cu metastaze osoase dureroase. (C)

2. Radioterapia este o opţiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)

3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari şi radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)

4. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienţilor cu mielom multiplu. (A)

5. Bisfosfonaţii trebuie să facă parte din terapia pacienţilor cu cancer mamar şi metastaze osoase dureroase.

(A)

MANOPERE INTERVENŢIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE

1. La pacienţii cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)

2. La pacienţii la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenţionale în vederea realizării analgeziei. (C)

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 24, cod (NG01G): TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Principii terapeutice generale:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:
- se însoţeşte de modificări EEG caracteristice;
- exista în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoţeşte o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin altă metodă);
- criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.

2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv (v. mai jos), administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doza maximă tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate (în condiţiile de la punctul 2), se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea **în terapie monodrog**, după aceleaşi principii ca cele de mai sus;

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obţine un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la terapie monodrog cu un al treilea medicament recomandabil fie la o **asociere de două medicamente**, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puţin probabil că se va obţine un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect şi dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică şi terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepţional şi bine argumentat ştiinţific de 3 medicamente antiepileptice**, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metodă alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. Crizele focale/parţiale:
- linia I: CARBAMAZEPINA, VALPROATUL
- linia II: FENITOINA, OXCARBAZEPINA, LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, TOPIRAMATUL, GABAPENTINA
- linia III: PREGABALINA (de asociere)
- asocieri:
• CARBAMAZEPINA + VALPROAT
• VALPROAT + LAMOTRIGINA
• CARBAMAZEPINA + LAMOTRIGINA
• CARBAMAZEPINA + TOPIRAMAT
• VALPROAT + TOPIRAMAT
• CARBAMAZEPINA/VALPROAT + PREGABALINA/GABAPENTINA
• CARBAMAZEPINA/VALPROAT + LEVETIRACETAM

2. Crize generalizate:

a. ABSENTE:
- linia I: VALPROAT sau ETHOSUXIMIDA
- linia II: LAMOTRIGINA sau TOPIRAMAT
- linia III: LEVETIRACETAM
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

b. MIOCLONICE:
- linia I: VALPROAT
- linia II: LEVETIRACETAM, TOPIRAMAT
- linia III: CLONAZEPAM,
- asocieri câte 2 între cele de mai sus

c. TONICO-CLONICE:
- linia I: VALPROAT, LAMOTRIGINA
- linia II: LEVETIRACETAM, CARBAMAZEPINA, TOPIRAMAT, FENITOINA
- linia III: OXCARBAZEPINA, GABAPENTINA, FENOBARBITAL
- asocieri:
• VALPROAT + oricare altul dintre cele de mai sus
• LEVETIRACETAM + oricare altul dintre cele de mai sus

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

I. Urticarie cronică spontană - generalităţi

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecţiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariţia spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/şi a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puţin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalenţa bolii se estimează la 0,5 - 1% din populaţia generală.

Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcţie de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.

II. Diagnostic

a. Examenul clinic evidenţiază apariţia spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace şi migrator având o persistenţă de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic şi persistă cel puţin 6 săptămâni. Papulele sunt însoţite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunţită.

b. Evaluarea severităţii bolii şi a eficacităţii terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (Anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineaţa şi seara timp de şapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică şi se obţine o evaluare a severităţii bolii scorul variind între 0 - 42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puţin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).

c. Calitatea vieţii pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulţi respectiv cDLQI pentru copii şi adolescenţi (Anexa 2). În scopuri ştiinţifice se mai utilizează şi alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.

d. Pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total şi anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La iniţierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. Pe baza rezultatelor obţinute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităţilor cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

III. Tratament

Urticaria cronică spontană este o afecţiune care afectează semnificativ calitatea vieţii pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenţia cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienţii pot utiliza terapii sistemice convenţionale şi/sau terapii biologice.

Tratamentul convenţional sistemic

Tratamentul convenţional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua. Conform ghidurilor actuale acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2 - 4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obţine un răspuns satisfăcător se poate creşte până la de 4 ori doza.

Tratamentul biologic

Omalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc.

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienţi adulţi şi adolescenţi (12 - 17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)

Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, când se evaluează răspunsul la tratament. Se considera pacienţi respondenţi cei la care după 6 luni de tratament s-a obţinut un scor UAS7<16 dar nu a ajuns la valoarea 0 şi o scădere a scorului DLQI cu cel puţin 5 puncte faţă de momentul iniţial. La aceşti pacienţi, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodica la 6 luni. Evaluarea va fi atât pentru eficacitate cât şi pentru siguranţă.

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerarea atât la pacienţii non-respondenţi (UAS7 ≥16) după primele 6 luni de tratament cât şi la cei complet respondenţi (UAS7 = 0 susţinut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni).

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat recomandat în două locuri de injectare, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecţia este administrată de o altă persoană, poate fi şi în regiunea superioara a braţului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabileşte că acest lucru este adecvat, pacienţii fără antecedente cunoscute de anafilaxie îşi pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparţinător. Pacientul sau aparţinătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare şi la recunoaşterea primelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse.

În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.

După întreruperea tratamentului (UAS7 ≥16 sau UAS7 = 0 susţinut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situaţia reapariţiei leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-iniţiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienţi adulţi pct.4, adolescenţi 12 - 17 ani pct.5).

IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adulţi

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adulţi pentru tratamentul cu agenţi biologici:

• Diagnostic de Urticarie cronică spontană

şi

• Scorul UAS7≥16 şi minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28

şi

• DLQI≥ 10

şi

• Pacient eligibil pentru terapia biologică

şi

• Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

V. Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii adolescenţi (12 - 17 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor adolescenţi (12 - 17 ani) pentru tratamentul cu agenţi biologici:

• Diagnostic de Urticarie cronică spontană

şi

• Scorul UAS7≥16 şi minim 2 episoade de angioedem sau UAS7≥28

şi

• cDLQI≥ 10

şi

• Pacient eligibil pentru terapia biologică

şi

• Eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generaţia a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapiei. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (Anexa 5).

VI. Criterii de excludere:

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute înainte de iniţierea terapiei biologice.

Contraindicaţii absolute

1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienţi.
2. Copii cu vârsta sub 12 ani

Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:

1. Afecţiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina şi alăptarea

VII. Evaluarea tratamentului

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice. Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca şi criteriu minim de eficienţă obţinerea la 6 luni de la iniţierea terapiei a unui scor de UAS7<16 şi a unui scor DLQI scăzut cu cel puţin 5 unităţi faţă de scorul iniţial. Obiectivul terapeutic urmărit (ţinta terapeutică) este obţinerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7 = 0 şi DLQI de 0 - 2. Reacţiile adverse se monitorizează pe toata perioada administrării şi se raportează conform protocoalelor de farmacovigilenţă în vigoare.

Oprirea tratamentului cu Omalizumab

În cazul hipersensibilităţii demonstrate la medicament sau a apariţiei unei reacţii adverse severe din cauza tratamentului.

VII. Prescriptori

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialităţile: alergologie şi imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia în perioadele dintre evaluări dar nu poate face evaluarea sau prescripţia din momentul evaluării."

Anexa Nr. 1

Scorul UAS7

Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule şi prurit, ISS7 şi HSS7, având scor săptămânal.
Scopul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.

Scor	Papule	Prurit
0	Absente	Absente
1	Uşor (<20 papule/24 ore)	Uşor (prezent, dar nu deranjant sau supărător)
2	Moderat (20 - 50 papule/24 ore)	Moderat (deranjant, dar nu interferează cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)
3	Intens (>50 papule/24 ore sau zone extinse de papule confluente)	Intens (prurit sever, care este suficient de supărător pentru a interfera cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)

Interpretare
Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:
• UAS7 = 28 - 42, UCS severă, prurit intens şi >50 papule în 24 de ore sau arii mari, confluente de papule
• UAS7 = 16 - 27, UCS moderată, prurit supărător şi până la 50 de papule în 24 de ore
• UAS7 = 7 - 15, UCS uşoară, prurit uşor şi până în 20 de papule în 24 de ore
• UAS7 = 1 - 6, UCS bine controlată, prurit uşor şi fără papule sau mai puţine de 20 în 24 de ore
• UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule şi prurit mai mult de 7 zile
UAS7 ≥ 16 şi angioedem sau UAS7 ≥ 28 reprezintă CSU forma severă.

Anexa Nr. 2

SCORUL DLQI pentru adulţi şi SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI
Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.
Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecţiune cutanată.
Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:
Scorul DLQI pentru adulţi

Unitatea sanitară: Data:
Nume pacient: Diagnostic:
Semnătura pacient: Nume şi parafa medic:
Adresa: Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.
1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant
4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant
5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant
6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant
7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?
Da/Nu-Nerelevant
Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?
Mult/Puţin/Deloc
8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant
9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant
10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?
Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc. ©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.
Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.
Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.
Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.
Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)
Unitatea sanitară:

Data: Scor:
Nume: Vârsta:
Nume părinţi: Nume şi parafa medic
Adresa: Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?
Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc. ©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa Nr. 3

Fişa iniţială de evaluare şi monitorizare a pacientului adult şi adolescent (12 -17 ani) cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic

DATE GENERALE
Pacient:
Nume .....
Prenume .....
Data naşterii (zi/lună/an): _ _/_ _/_ _ _ _
CNP: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
Adresă corespondenţă/telefon: .....
.....
Pacientul a semnat declaraţia de consimţământ DA ☐ NU ☐
Anexaţi un exemplar DA ☐ NU ☐
Nume medic de familie + adresă corespondenţă: .....
.....
Medic curant alergolog/dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC UCS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)
Diagnostic cert de UCS: anul _ _ _ _ luna _ _
Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

II. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei
(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse), ineficienţă etc.)

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la altă terapie actuală.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

IV. EVALUARE CLINICĂ:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Actual
Scor UAS7*)		
Scor DLQI*)		

*) se vor anexa formularele semnate de pacient ŞI SEMNATE ŞI PARAFATE DE MEDICUL ALERGOLOG/

DERMATOLOG CURANT

V. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant alergolog/dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
IgE seric total			
Proteina C reactive (CRP)			
ATPO			
Alte date de laborator semnificative			

VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIŢIERE ☐ **CONTINUARE** ☐

Agent biologic (**DC**) **.....** (**DCI**) **.....**

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită iniţială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacităţii clinice la fiecare 6 luni			

VII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:
Excelenta - Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

VIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....
.....

NOTĂ:

Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate.

Completarea fişei se face la iniţierea terapiei, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.

Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Anexa Nr. 4

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim.

Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

☐ (pentru paciente)

Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	Medic: (completaţi cu majuscule)
NUME	NUME.....
PRENUME **.....**	PRENUME.....
Semnătura pacient:	Semnătura şi parafa medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa Nr. 5

Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
Subsemnaţii .....,
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu

.....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

☐ (pentru paciente)

Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

.....

Data	Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali ....
Semnătura şi parafa medicului	Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ) .....

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicaţia terapeutică

Tratamentul pacienţilor adulţi, simptomatici, cu insuficienţă cardiacă cronică

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă cronică, simptomatică (clasele II - IV NYHA), diagnosticată după cum urmează:

a) fracţia de ejecţie a ventriculului stâng ≤ 40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne şi simptome de insuficienţă cardiacă;

b) fracţia de ejecţie a ventriculului stâng > 40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne şi simptome de insuficienţă cardiacă;

şi

peptide natriuretice cu valori crescute (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml în ritm sinusal, respectiv ≥ 600 pg/ml în fibrilaţie atrială);

şi

dovada imagistică de afectare cardiacă structurală (hipertrofie ventriculară stângă sau dilatarea atriului stâng).

În toate situaţiile, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum trebuie asociat tratamentului etiologic (atunci când el există), tratamentului comorbidităţilor şi tratamentului cu celelalte clase terapeutice având indicaţie în tratamentul insuficienţei cardiace, în funcţie de profilul clinic al pacientului.

2. Criterii de excludere:

- pacienţii cu RFG < 25 ml/minut (pentru dapagliflozinum);
- pacienţii cu RFG < 20 ml/minut (pentru empagliflozinum);
- diabet zaharat tip I;
- vârsta sub 18 ani;
- afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză;
- temporar, la pacienţii care dezvoltă depleţie volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozinum/ empagliflozinum.

III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustarea dozelor

Doza recomandată de dapagliflozinum/empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

IV. Contraindicaţii importante:

Dapagliflozinum/Empagliflozinum este contraindicat:

- la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- în sarcină sau alăptare;
- în caz de intervenţie chirurgicală majoră.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi diabet zaharat de tip 1.
- Insuficienţă renală: utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcţie de rata de filtrare glomerulară (**RFG**). Dapagliflozinum poate fi iniţiat la pacienţii cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m^2. Datorită experienţei limitate, iniţierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG < 25 ml/min/1,73 m^2 sau în dializă. Empagliflozinum poate fi iniţiat la pacienţii cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m^2. Datorită experienţei limitate, iniţierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG < 20 ml/min/1,73 m^2 sau în dializă.
- Insuficienţă hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.
- Vârstnici (≥ 65 de ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.
- Dapagliflozinum/Empagliflozinum se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoză diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum se întrerupe imediat.
- Dapagliflozinum/Empagliflozinum se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc de depleţie volemică şi/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecţiuni intercurente care pot duce la depleţie volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit şi electroliţi).

VI. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

Monitorizarea se realizează în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici:

a) Siguranţa tratamentului:

- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic şi ai funcţiei renale, la iniţierea tratamentului şi periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum/ empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcţiei renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum/empagliflozinum şi periodic în timpul tratamentului (cel puţin anual), precum şi înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcţiei renale.

b) Eficienţa tratamentului:

- clinic: ameliorarea simptomatologiei şi a congestiei;
- paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienţii iniţiaţi conform prezentului protocol şi la care se constată o ameliorare a fracţiei de ejecţie în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum/empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.

VII. Prescriptori

Prescrierea se face de către medicii specialişti de cardiologie şi medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută şi de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM1Ω ŞI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω*)**

Protocol terapeutic pentru tratamentul dermatitei atopice cu terapii biologice sau inhibitori de JAK (D11AH-L04AA)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

1. Dermatita atopică (D.A.) este o afecţiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viaţă, şi până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalenţa ca fiind între 10 - 25% la copii şi 2 - 4% până la 10% la adulţi.

D.A. este o afecţiune multifactorială din care menţionăm mecanisme genetice (predispoziţia ereditară), factori imunologici, afectarea funcţiei de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecţiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferenţial este esenţial pentru această afecţiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecţiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecţiuni care reprezintă contraindicaţii relative sau absolute pentru aceste terapii).

2. Scoruri şi Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vede indicatori clinici: suprafaţa tegumentului afectat, regiunea topografică afectată şi caracteristică afectării cutanate precum şi simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:
- forma uşoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-50
- forma severă SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienţilor se folosesc şi elemente referitoare la calitatea vieţii pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) şi se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecţiune severă la un scor mai mare de 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferenţial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignităţi), antecedentelor heredocolaterale şi personale şi a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD
- calitatea vieţii pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
- pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliţi (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opţional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opţional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La iniţierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire cărora este în evidenţă. În cazul afecţiunilor care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toţi pacienţii cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK . În funcţie de particularităţile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita şi alte evaluări paraclinice şi interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecţiune cu evoluţie cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. îşi propun să obţină remisiunea sau diminuarea leziunilor şi să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariţia puseelor de acutizare nu este previzibilă şi nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente şi nu numai, medicaţia în D.A. trebuie să fie eficientă şi sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opţiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele uşoare cât şi ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficienţa acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurină sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât şi UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât şi în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcţie de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua şi tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenţi biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lungă durată şi permite o calitate a vieţii normală a pacienţilor cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab - este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acţiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulţi-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienţii adulţi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienţii adulţi este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) ca doză iniţială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepţia unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecţia este administrativă de o altă persoană, poate fi şi regiunea superioară a braţului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătăţire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie retrataţi cu succes.

Adolescenţi cu vârsta cuprinsa între 12 - 17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienţii cu vârstă cuprinsă între 12 - 17 ani care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 ani şi 17 ani este variabilă în funcţie de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza iniţială este de 400 mg (două injecţii de 200 mg) urmată la intervale de câta două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza iniţială este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 ani şi 17 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză iniţială	Doze ulterioare (administrate la interval de 2 săptămâni)
sub 60 kg	400 mg (două injecţii de 200 mg)	200 mg
60 kg sau peste	600 mg (două injecţii de 300 mg)	300 mg

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătăţire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie retrataţi cu succes.

Copii cu vârsta între 6 - 11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienţii cu vârstă cuprinsă între 6 - 11 ani care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani este variabilă în funcţie de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între15 kg până la mai puţin de 60 kg doza iniţială este de 300 mg (o injecţie de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 şi apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienţii cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puţin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreţinere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg şi mai mare doza iniţială este de 600 mg (două injecţii de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienţii copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani şi 11 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză iniţială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puţin de 60 kg	300 mg (o injecţie de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*), începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecţii de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

*) La pacienţii cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puţin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienţii care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienţi cu răspuns parţial pot prezenta ulterior o îmbunătăţire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuşi posibil ca pacienţii să fie retrataţi cu succes.

6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile în România

Baricitinib - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 şi JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acţionează la nivel intracelular.

Indicaţie terapeutică:adulţi cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică şi care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4 mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienţii omit să îşi administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Pentru pacienţii aflaţi în zona de risc pentru utilizarea inhibitorilor de JAK (în special cei cu afecţiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecţii severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani şi la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă iniţierea terapiei cu doza de 2 mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4 mg/zi. Pentru această categorie de pacienţi este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.

a) Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici/inhibitori de JAK pentru pacienţii adulţi (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru agenţi biologici/inhibitori de JAK:

- pacientul suferă de dermatită atopică (forma moderat-severă (SCORAD > 25) de peste 6 luni

şi

- DLQI ≥ 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puţin 2 luni de la iniţierea tratamentului **şi**

- îmbunătăţire a scorului DLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:

o corticoterapie sistemică

o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic

o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 şedinţe/săptămână)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• sunt cu o boală cu recădere rapidă

Notă:

pentru următoarele categorii de pacienţi:

- **cu afecţiuni CV,**
- **cu tromboze venose sau risc de embolie,**
- **cu afecţiuni onco-hematologice**
- **cu infecţii severe,**
- **marii fumători**
- **cu vârsta peste 65 de ani**

terapia cu inhibitorii de JAK se iniţiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă şi beneficiul terapeutic depăşeşte riscurile.

b) Criterii de includere în tratamentul cu agenţi biologici pentru pacienţii copii şi adolescenţi cu vârste cuprinse între 6-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienţilor pentru agenţi biologici:

- pacientul suferă de dermatită atopică (forma moderat-severă (SCORAD > 25) de peste 6 luni

şi

- cDLQI ≥ 10

şi

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

şi

- eşecul, intoleranţa sau contraindicaţia terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puţin unul din următoarele criterii:

• a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puţin 2 luni de

la iniţierea tratamentului **şi**

- îmbunătăţire a scorului cDLQI cu mai puţin de 5 puncte de scorul de la iniţierea tratamentului, după cel puţin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menţionăm:

o corticoterapie sistemică

o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 şedinţe/săptămână)

sau

• a devenit intolerant sau are contraindicaţii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depăşirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

• sunt cu o boală cu recădere rapidă

7. Consimţământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile şi beneficiile terapii biologice. Informaţii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziţie timpul necesar pentru a lua o decizie.

Pacientul va semna declaraţia de consimţământ la iniţierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

8. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu agenţi biologici/inhibitorii de JAK:

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

- copii cu vârsta sub 6 ani, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

- vârsta sub 18 ani

- pacienţi cu cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 10^9 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mică de 8 g/dl

- pacienţi cu cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Toţi pacienţii trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic şi investigaţiile cerute de iniţierea terapiei biologice.

Contraindicaţii absolute (se vor exclude):

- Pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecţii oportuniste;

- Antecedente de hipersensibilite la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

- 3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepţie pentru situaţii de urgenţă unde se solicită avizul explicit al medicului infecţionist)

- Orice alte contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici sau inhibitorilor de JAK .

Contraindicaţii relative:

- Sarcină şi alăptare
- Infecţii parazitare (Helminth)
- Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
- Afecţiuni însoţite de eozinofilie
- Infecţie HIV sau SIDA
- Afecţiuni maligne sau premaligne
- PUVA-terapie peste 200 şedinţe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină
- Conjunctivită şi cheratită
- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
- Hepatită virală cu virus B sau C
- Afecţiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilaţie atrială)
- Orice alte contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici sau inhibitorilor de JAK

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizata pentru siguranţa pacientului şi pentru demonstrarea eficacităţii terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic şi biologic al pacientului. Sunt esenţiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariţiei unor evenimente medicale care necesită intervenţia medicului.

Eficacitatea clinică se defineşte prin obţinerea unui răspuns la tratament faţă de momentul iniţial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ţinta terapeutică se defineşte prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD faţă de momentul iniţierii

şi

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI faţă de momentul iniţierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii ţintei terapeutice nu s-a obţinut ţinta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariţiei unei reacţii adverse severe. În situaţiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deşi pacientul se află în ţinta terapeutică - de ex. sarcina, intervenţie chirurgicală etc.), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenţionale sistemice şi doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiţiei anterioare) sau care prezintă reacţii adverse importante şi este eligibil conform protocolului se poate reiniţia terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Dacă întreruperea tratamentului este de data mai mică şi pacientul este responder conform definiţiei de mai sus, se poate continua terapia biologică sau cu inhibitori de JAK.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice **şi** a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de iniţierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pretratament) prin următoarele de investiţii:

Severitatea bolii	SCORAD şi DLQI/cDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Infecţie TBC*)	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinină, uree, electroliţi (Na+,K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opţional)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

*) Opţional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigaţii:

Severitatea bolii	SCORAD şi DLQI/cDLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinină, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT),

	TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opţional)
Urina	- analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la iniţierea terapiei biologice/inhibitor de JAK

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% faţă de momentul iniţierii şi DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte faţă de momentul iniţierii)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinină, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opţional)
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menţinerii ţintei terapeutice şi a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a ţintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- SCORAD redus cu 50% faţă de scorul iniţial	la fiecare 6 luni
	- DLQI/cDLQI (menţinerea reducerii scorului cu minim 5 puncte faţă de scorul iniţial).	
Stare generală (clinica de simptomatologie şi examen)	Manifestări clinice (simptome şi/sau semne) sugestive pentru: infecţii, malignaţi etc.	la fiecare 6 luni
Infecţie TBC*)	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA	După primele 12 luni pentru pacienţii care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Începând cu al doilea an şi pentru aceştia se solicită doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumoftiziolog Dacă se consideră necesar de către medicul pneumoftiziolog sau dermatolog se efectuează din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinină, uree, electroliţi (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opţional)	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

*) Obligatorie pentru inhibitorii de JAK.

PRESCRIPTORI: tratamentul se iniţiază şi se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie.

Aceştia au obligaţia de a introduce pacientul în Registrul Naţional de Dermatită Atopică.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulţi

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie.

Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecţiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experienţa sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulţi

Unitatea sanitară: Data:

Nume pacient: Diagnostic:

Semnătură pacient: Nume şi parafă medic:

Adresa: Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (**cDLQI**)

Unitatea sanitară:

Data:	Scor:
Nume:	Vârsta:
Nume părinţi:	Nume şi parafă medic
Adresa:	Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?
Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc
10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?
Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.
©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.
Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:
- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puţin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:
0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului
2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului
6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului
11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului
21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

Anexa Nr. 2

Declaraţie de consimţământ pacient adult

DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog. Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. .....

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE)	Medic: (completaţi cu majuscule)
NUME	NUME.....
PRENUME	PRENUME.....
Semnătură pacient:	Semnătură şi parafă medic:
Data: _ _/_ _/_ _ _ _	

Anexa Nr. 3

Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric

CONSIMŢĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,
CNP copil: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
Subsemnaţii .....,
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)
Domiciliaţi în str. ....., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea

....., judeţul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura şi parafa medicului"

Anexa Nr. 4

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK

PACIENT

Nume ..... Prenume .....

Data naşterii: ☐☐☐☐☐☐☐☐ CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Adresa .....

.....

.....

Telefon .....

Medic curant dermatolog:

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondenţă .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	Dată diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A.: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)

*) Termenele de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:

Medicament	Doză	Data începerii	Observaţii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICĂ:
Date: _ _/_ _/_ _ _ _
Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient şi semnate şi parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:
Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog
Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliţi (Na+, K+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUS:
INIŢIERE ☐
Medicament (denumire comercială) ..... (DCI) .....

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita iniţială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):
.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:
Bună ☐ Necorespunzătoare ☐
XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:
.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu** în Registrul **Naţional de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de D.A. şi a unui pacient care are terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultaţie, reţetă etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.** Completa fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa Nr. 5

Fişa de evaluare şi monitorizare a pacientului copil cu vârsta între 6 - 11 ani cu DA formă severă şi a pacientului adolescent cu vârsta între 12 - 17 ani cu D.A. formă moderat-severă, aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume ..... Prenume .....
Data naşterii: ☐☐☐☐☐☐☐☐ CNP: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐
Adresa .....
.....
.....
Telefon aparţinător legal .....

Medic curant dermatolog:
Nume ..... Prenume .....
Unitatea sanitară .....
Adresa de corespondenţă .....
Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....
Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂŢI:

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecţii acute			
Infecţii recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament			
şi data ultimei evaluări ftiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronşic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Afecţiuni sanguine - descrieţi			
Reacţii (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Afecţiuni cutanate			
Neoplasme - descrieţi localizarea			
Spitalizări			
Intervenţii chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A.: anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere şi de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observaţii (motivul întreruperii, reacţii adverse*), ineficienţă etc.)

*) Termenele de "reacţii adverse" se referă la **reacţii adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie şi nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranţă MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexaţi documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizaţi detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteţi confirma că pacientul foloseşte continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:

Medicament	Doză	Data începerii	Observaţii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: _ _/_ _/_ _ _ _

Greutate (kg): _ _ _ Talie (cm): _ _ _

	La iniţierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor cDLQI (se vor anexa formulare semnate de părinte/tutore legal şi semnate şi parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliţi (Na+, K+)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			

Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau			
IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:
INIŢIERE ☐
Agent biologic (**denumire comercială**) **..... (DCI) .....**

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita iniţială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACŢII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fişe de evaluare; prin RA se înţelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:
Bună ☐ Necorespunzătoare ☐
XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:
Fişa se completează citeţ, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare şi precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu** în Registrul **Naţional de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Naţional de D.A. şi a unui pacient care are terapie convenţională sistemică din momentul iniţierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menţionarea la rubrica de observaţii din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultaţie, reţetă etc.) pentru a avea dovada eligibilităţii acestuia.** Completa fişei se face la iniţierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea ţintei terapeutice, la şase luni de la iniţierea terapiei biologice şi apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fişe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa Nr. 6

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos
(1) Prurit
(2) Morfologia şi distribuţia tipică:
- Lichenificare flexurală la adulţi
- Erupţii faciale şi pe zonele de flexie la sugari şi copii
(3) Dermatită cronică sau cu recăderi
(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronşic, rinită, dermatită atopică)
2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:
(1) Xeroza
(2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
(3) Reacţie imediată (de tip I) la testele cutanate
(4) IgE seric crescut
(5) Vârsta precoce a debutului
(6) Tendinţa spre infecţii cutanate (în special Staph. aureus şi herpes simplex)
(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
(8) Eczema mamelonară
(9) Cheilită
(10) Conjunctivită recurentă
(11) Pliul infraorbitar Dennie - Morgan
(12) Keratoconus
(13) Cataractă subcapsulară anterioară
(14) Pigmentare periorbitară
(15) Paloare facială, eritem facial
(16) Pitiriazis alb
(17) Pliuri anterioare ale gâtului
(18) Prurit indus de hipersudoraţie
(19) Intoleranţă la lână şi solvenţi lipidici
(20) Dermatita foliculară
(21) Intoleranţă alimentară
(22) Leziuni influenţate de mediu şi factori emoţionali
(23) Dermografism alb şi albire întârziată.

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)*)

*) Introdus prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

I. Indicaţii:

Indicaţie	Medicamente din clasa anticoagulantelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentraţie	Codificare la prescriere
Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc.	Apixabanum 2,5 mg şi 5 m Dabigatranum etexilatum 110 mg şi 150 mg Edoxabanum 30 mg şi 60 mg Rivaroxabanum 15 mg şi 20 mg	486
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum şi prevenirea TVP recurente şi a EP recurente.	Apixabanum 2,5 mg şi 5 mg Edoxabanum 30 mg şi 60 mg Rivaroxabanum 15 mg şi 20 mg	490
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului.	Apixabanum 2,5 mg Rivaroxabanum 10 mg	633
Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului.	Apixabanum 2,5 mg Dabigatranum etexilatum 110 mg Rivaroxabanum 10 mg	638
Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice.	Rivaroxabanum 2,5 mg	487

II. Criterii de includere în tratament:

Indicaţie	Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat
Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară (FANV) şi cu unul sau mai mulţi factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II).	Pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbaţi sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor: - insuficienţa cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficienţă cardiacă sau evidenţierea unei fracţii de ejecţie VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) - 1 punct - hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv - 1 punct - vârsta ≥ 75 de ani - 2 puncte - diabet zaharat (glicemie "a jeun" peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale şi/sau insulină) - 1 punct - antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte - istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct - vârsta între 65 - 74 ani - 1 punct - sex feminin - 1 punct NOAC se administrează şi la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 1 la bărbaţi sau ≥ 2 la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.
Tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi	Pacienţii adulţi cu: - tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută; - embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută; - tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurenţelor; - embolie pulmonară, pentru prevenirea recurenţelor.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului	Pacienţi adulţi supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului	Pacienţi adulţi supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a genunchiului şi care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	1. pacienţi cu boală aterosclerotică coronariană: a) vârsta ≥ 65 ani; ŞI b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenţie coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de "bypass" coronarian multivascular; SAU a) vârsta < 65 ani; ŞI b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puţin doua teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienţi care prezintă cel puţin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncţie renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15 - 60 ml/min, insuficienţa cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună). 2. pacienţi cu boală arterială periferică: - antecedente de revascularizare (chirurgicala sau intervenţională) membrele inferioare; SAU - antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice; SAU - antecedente de claudicaţie intermitentă cu un indice gleznă/braţ < 0,90 şi/sau stenoză arterială periferică semnificativă (≥ 50%), confirmata prin ultrasonografie/angiografie SAU - antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervenţională) sau stenoză asimptomatică, semnificativa (≥ 50%), de artera carotida, confirmata prin ultrasonografie/angiografie.

III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii purtători de proteze valvulare mecanice şi la pacienţii cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau la cei cu afecţiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină şi alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienţii dializaţi;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformaţii arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepţia protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracţionată în cursul procedurilor intervenţionale;

- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură intervenţională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, şi cu cel puţin 48 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenţie/procedură. Nu se recomandă terapia "punte" cu heparină (nefracţionată sau cu greutate moleculară mica) după oprirea NOAC;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienţii cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

IV. Contraindicaţii importante:
- Pacienţii purtători de proteze valvulare mecanice şi pacienţii cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie şi risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienţii cu ciroză clasele Child Pugh B şi C pentru rivaroxabanum);
- Sarcina şi alăptare;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi;
- Sângerare activă, semnificativa din punct de vedere clinic, sau în caz de afecţiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformaţii arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durată

Indicaţie	Apixabanum	Dabigatranum etexilatum	Edoxabanum	Rivaroxabanum
Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc	- 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi - 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienţii cu **cel puţin 2** din următoarele caracteristici: 1) vârsta ≥80 de ani; 2) greutate corporală sub 60 kg; 3) creatinina serică ≥1.5 mg/dl - Tratament de lungă durată	- 150 mg (1 capsula de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi - 110 mg (1 capsula de 110 mg) de doua ori pe zi la pacienţi cu vârsta peste 80 de ani şi cei cărora li se administrează concomitent verapamil - Tratament de lungă durată	- 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi - 30 mg o dată pe zi la pacienţii cu unul sau mai mulţi dintre următorii factori: insuficienţă renală moderată (clearence la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15- 29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. - Tratament de lungă durată	- 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi - 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienţi cu insuficienţă renală moderată (clearence la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15-29 ml/min) - Tratament de lungă durată
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi	- 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni. În caz de TVP sau EP fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi.	-	- 60 mg o dată pe zi, după administrarea iniţială de anticoagulante parenterale timp de cel puţin 5 zile. - 30 mg o dată pe zi la pacienţii cu unul sau mai mulţi dintre următorii factori: insuficienţă renală moderată (clearence la creatinina 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15 - 29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cât şi pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.	- Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni; - Tratamentul de scurtă durată (de cel puţin 3 luni) este recomandat la pacienţii cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitori majori (intervenţie chirurgicală majoră sau traumă recentă); - La pacienţii cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi; - La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) doza este de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă riscul de sângerare depăşeşte riscul recurenţei TVP şi a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la

				20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, iniţiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 32 de zile	-	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 5 săptămâni
Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, iniţiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 10 până la 14 de zile	- 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. - Tratamentul trebuie iniţiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 2 săptămâni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS)	-	-	-	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi, în asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) în doză zilnică de 75 - 100 mg - Tratament de lungă durată

VI. Monitorizarea tratamentului:

- La iniţierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearence-ul creatininei (exclusiv prin formula Cockroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearence-ul creatininei se face anual. La pacienţii cu vârsta ≥ 75 ani sau la pacienţii cu clearence de creatinină < 60 ml/min, precum şi ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcţiei renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.
- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienţii la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.
- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienţilor pentru apariţia semnelor de sângerare şi întreruperea (temporara sau permanenta) administrării în cazul apariţiei de hemoragii moderate sau severe.
- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC.

În situaţii excepţionale, în care cunoaşterea expunerii la NOAC poate influenţa deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului şi al intervenţiilor chirurgicale de urgenţă, testele specifice pentru evaluarea activităţii anticoagulante pot fi utile.

- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienţi cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea priveşte prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului.
- La pacienţii trataţi cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei hepatice.

VII. Prescriptori

Indicaţie	Prescriptori
Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială şi cu unul sau mai mulţi factori de risc	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum şi prevenirea TVP recurente şi a EP recurente	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului	medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie.
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienţii adulţi care prezintă boală aterosclerotica coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face şi de către medicul de familie în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Anexa Nr. 3

NORME METODOLOGICE

Art. 1 - (1) La solicitarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) şi/sau a Casei Naţionale de Asigurări de Sănătate (CNAS), pentru medicamentele (DCI) noi, cu decizii de includere necondiţionată în Lista sau decizii de includere condiţionată în Lista pentru care s-au încheiat contracte cost volum/cost volum rezultat, notate cu (**), (**)[1], (**)[1β] şi (**)[1Ω] în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate prevăzuta în anexa la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, denumită în continuare Lista, precum şi pentru medicamentele deja incluse în Lista pentru care au fost emise de ANMDMR decizii de notare a unei DCI compensate cu (**), (**)[1], (**)[2], Ministerul Sănătăţii prin direcţia de specialitate, solicită Comisiilor de specialitate elaborarea protocolul terapeutic specific pe DCI sau după caz, pe afecţiune/grup de afecţiuni.

(2) La elaborarea protocolului terapeutic se vor avea în vedere, dar fără a se limita la acestea, raportul de evaluare a tehnologiilor medicale care a stat la baza emiterii deciziilor de includere

necondiţionată/condiţionată în Lista sau după caz, a deciziilor de notare a unei DCI compensate cu (**), (**)[1], (**)[2], subgrupurile populaţionale sau condiţiile specifice în care s-a încheiat contractul cost - volum/cost volum rezultat, rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), studiile clinice, ghiduri şi protocoale de practică medicală valabile la nivel naţional, protocoalele internaţionale în domeniu.

Art. 2 - Comisiile de specialitate pot iniţia, din oficiu, la solicitarea autorităţilor prevăzute la art.1 alin. (1) sau la solicitarea deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă/reprezentantului legal al acestuia în România, modificarea sau completarea unui protocol terapeutic pentru care:

a) ANMDMR a emis decizie de includere necondiţionată în Lista sau decizie de includere condiţionată pentru care s-a renegociat contractul cost volum/cost volum rezultat în baza căruia medicamentul a fost inclus în Lista, pentru o nouă patologie/boală pentru care medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, a demonstrat eficacitate şi siguranţă şi care este inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului revizuit de Agenţia Europeană a Medicamentului sau ANMDMR;

b) ANMDMR a emis o decizie de adăugare pentru includerea în cadrul aceleaşi indicaţii a unei alte concentraţii, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificare a liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;

c) Au intervenit modificări şi completări în RCP produs;

d) Au intervenit modificări şi completări în ghiduri şi protocoale de practică medicală valabile la nivel naţional sau protocoalele internaţionale în domeniu.

e) Alte situaţii identificate de comisiile de specialitate.

Art. 3 - În situaţia în care două sau mai multe medicamente incluse în Lista au adresabilitate pe aceeaşi indicaţie/subgrup populaţional precum şi în situaţia în care, într-o grupă de boală prevăzută în sublista C secţiunea C1 sau în cadrul unui program naţional de sănătate prevăzut în sublista C secţiunea C2 din anexa la Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările ulterioare, există două sau mai multe medicamente cu adresabilitate pe aceeaşi indicaţie/subgrup populaţional, comisiile de specialitate pot elabora protocoale terapeutice pe afecţiune/grup de afecţiuni.

Art. 4 - (1) Elaborarea, modificarea sau completarea protocoalelor terapeutice se realizează de Comisiile de specialitate în termen de maximum 30 de zile de la data primirii solicitării.

(2) Protocoalele terapeutice prevăzute la alin. (1), precum şi cele modificate/completate din oficiu, asumate de majoritatea membrilor comisiei de specialitate şi avizate de preşedintele comisiei se înaintează, prin direcţia de specialitate a Ministerului Sănătăţii, ANMDMR în vederea analizării critice şi avizării, conform prevederilor legale în vigoare.

(3) În procesul de elaborare a protocoalelor terapeutice, membrii comisiilor de specialitate pot comunica instituţional prin mijloace de comunicare electronică şi pot utiliza platforma informatică dedicată, realizată de Ministerul Sănătăţii.

Art. 5 - Protocolul terapeutic va avea în vedere descrierea următoarelor elemente obligatorii:

I. Indicaţia terapeutică

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament
2. Criterii de excludere

III. Tratament (va descrie, dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, precauţii speciale pentru utilizare etc.)

IV. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

VI. Prescriptori

_____