

**ORDIN\*)**

pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora

Publicat în: Baza de date "EUROLEX"

**\*) Notă:**

Text realizat la G&G CONSULTING, Departamentul juridic (C.G.)

Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în:

[O. Nr. 1.636/1.849/2025](#) Publicat în M.Of. Nr. 1.098 bis/27.11.2025

**Articolele care au suferit modificări sunt marcate cu albastru în Cuprins.**

**Pentru a le vizualiza, selectați articolul și dați click pe butonul Istoric.**

Văzând Referatul de aprobare nr. IM 531 din 4.05.2021 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 1.417 din 4.05.2021 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

având în vedere dispozițiile [art. 291](#) alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile [art. 4](#) din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

luând în considerare [art. 4](#) alin. (5) pct. 11 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative,

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

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

**Art. 1** - Se aprobă protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale, denumite în continuare **DCI**, și protocoalele terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecțiuni/grup de afecțiuni prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în

sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare, denumite în continuare **protocoale terapeutice**, prevăzute în anexele nr. 1 și 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 și/sau se actualizează de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, conform normelor metodologice prevăzute în anexa nr. 3, se analizează critic și se avizează de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

**Art. 4** - (1) Protocoalele terapeutice constituie baza de prescriere și monitorizare a tratamentului cu medicamentele care se acordă asiguraților pe bază de prescripție medicală eliberată de medicii care sunt în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate.

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

**Art. 5** - (1) Inițierea și continuarea tratamentului specific cu medicamentele prevăzute în anexele nr. 1 și 2 de către medicii aflați în relație contractuală cu casele de asigurări de sănătate se realizează cu respectarea prevederilor fiecărui protocol terapeutic.

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

(3) Pentru inițierea tratamentului specific unei afecțiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista prețurilor de referință aprobată prin ordin al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale și a prețurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naționale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate există atât produsul biologic de referință, cât și produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă prescrierea unui produs biosimilar, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât și al contribuției personale din prețul medicamentelor.

(4) Pentru continuarea tratamentului specific unei afecțiuni cu medicamentele care se eliberează prin farmaciile comunitare, aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în protocoalele terapeutice, pentru care, la momentul prescrierii, în lista prețurilor de referință aprobată prin ordin al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, respectiv în lista denumirilor comerciale și a prețurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naționale de sănătate aprobată prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate există atât produsul original biologic de referință, cât și produsul/produsele biosimilar/biosimilare al/ale acestuia, se recomandă schimbarea produsului original cu un biosimilar al acestuia, la pacienții cronici, la care tratamentul a fost inițiat cu produsul biologic de referință, care au atins și își mențin obiectivul terapeutic sub tratament, conform criteriilor prevăzute în protocolul terapeutic specific; medicul va prezenta pacientului cea mai bună opțiune pentru acesta atât din punct de vedere medical, cât

și al contribuției personale din prețul medicamentelor și de comun acord cu pacientul va efectua schimbarea numai după obținerea consimțământului informat al acestuia.

(5) În cazul inițierii tratamentului cu medicamente biosimilare la pacienții nou-diagnosticați, switch-ul terapeutic pe un alt biosimilar al aceluiași DCI sau pe un alt DCI se va realiza cu respectarea criteriilor de monitorizare prevăzute în protocolul terapeutic specific și ale dispozițiilor alin. (3), după caz.

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

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

a) în conformitate cu prevederile contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobat prin hotărâre a Guvernului, și ale normelor metodologice de aplicare a contractului-cadru privind condițiile acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*)<sup>1</sup>, (\*\*)<sup>1β</sup> și (\*\*)<sup>1Ω</sup> în sublistele A, B, C - secțiunile C1, C3 și sublista D;

b) în conformitate cu prevederile hotărârii Guvernului pentru aprobarea programelor naționale de sănătate și ale normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate, aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, pentru denumirile comune internaționale cuprinse în lista menționată mai sus, notate cu (\*\*), (\*\*)<sup>1</sup> și (\*\*)<sup>1Ω</sup> în secțiunea 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** - Direcțiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, autoritățile de sănătate publică, casele de asigurări de sănătate și 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 sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare.

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

Ministrul sănătății,  
**Ioana Mihăilă**

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,  
**Adrian Gheorghe**

**Anexa Nr. 1**

**Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale**

| 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        | COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)                                 |
| 20  | A029E        | INSULINUM LISPRO                                                       |
| 21  | A030Q        | AGLUCOSIDASUM ALFA                                                     |
| 22  | A04AA55      | COMBINAȚII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)                             |
| 23  | A10AE06      | INSULINUM DEGLUDEC                                                     |
| 24  | A10AE54      | COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)                         |
| 25  | A10BD07      | COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)                               |
| 26  | A10BD08      | COMBINAȚII (VILDAGLIPTINUM + METFORMINUM)                              |
| 27  | A10BD10      | COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMINUM) - concentrația 2,5 mg/1000 mg |
| 28  | A10BD15      | COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)                             |
| 29  | A10BD21      | COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentrația 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  | COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM) |
| 75 | C09DX04  | SACUBITRILUM/VALSARTANUM                |

|     |         |                                                                                                   |
|-----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 76  | C10AX14 | ALIROCUMABUM                                                                                      |
| 77  | C10BA05 | COMBINAȚII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)                                                          |
| 78  | C10BA06 | COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)                                                          |
| 79  | C10BX13 | COMBINAȚII (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 TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE |
| 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 și 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    | COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) |
| 135 | L01CD04    | CABAZITAXELUM                            |
| 136 | L01CX01    | TRABECTEDINUM                            |
| 137 | L01XC02    | RITUXIMABUM                              |
| 138 | L01XC08    | PANITUMUMABUM                            |
| 139 | L01XC10    | OFATUMUMAB                               |
| 140 | L01XC11    | IPILIMUMABUM                             |
| 141 | L01XC11-17 | DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM       |
| 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 | COMBINAȚII (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 | COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)              |
| 258 | R03AL05 | COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT) |
| 259 | R03AL06 | COMBINAȚII (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 COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE          |
| 270 | A09AA02 | PANCREATINUM (concentrația 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      | COMBINAȚII                                       |
| 279 | B02BD02      | RURIOCTOCOG ALFA PEGOL                           |
| 280 | C09BB02      | COMBINAȚII (ENALAPRILUM + LERCANIDIPINUM)        |
| 281 | C09DB05      | COMBINAȚII (IRBESARTANUM + AMLODIPINUM)          |
| 282 | D11AH05-A    | DUPILUMABUM                                      |
| 283 | H05AA03      | PARATHYROID HORMONE                              |
| 284 | J06BB16      | PALIVIZUMABUM                                    |
| 285 | L01XC33      | CEMPIIMABUM                                      |
| 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      | COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM     |
| 301 | A10AD06      | COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART |
| 302 | A10BD20      | COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM         |
| 303 | A10BD24      | COMBINAȚII 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      | COMBINAȚII (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-<br>HTAPCT | TREPROSTINILUM                                        |
| 327 | B01AC21-<br>HTAP   | TREPROSTINILUM                                        |
| 328 | B06AC04            | CONESTAT ALFA                                         |
| 329 | C07AA05            | PROPRANOLOLUM (soluție orală)                         |
| 330 | L01ED04            | BRIGATINIBUM                                          |
| 331 | L01EJ02            | FEDRATINIBUM                                          |
| 332 | L01EL02            | ACALABRUTINIBUM                                       |
| 333 | L01FX02            | GEMTUZUMAB OZOGAMICIN                                 |
| 334 | L01FX09            | MOGAMULIZUMAB                                         |
| 335 | N02CD02            | GALCANEZUMABUM                                        |
| 336 | L01CD01            | PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)                   |
| 337 | L03AX03            | VACCIN BCG                                            |
| 338 | L04AC07            | TOCILIZUMABUM (concentrația 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 pnemumococic 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-SHUs | 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                           |
| 374 | L04AA03      | IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE            |
| 375 | L01FF-L01EX  | DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM     |
| 376 | J06BA01-PDIC | DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ         |

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 1, cod (A001E): DCI ORLISTATUM**

#### **Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacienții cu obezitate**

Obezitatea este cea mai frecventă tulburare de nutriție ce afectează copiii, adolescenții și adulții, indiferent de sex, rasă sau stare socio-economică. Este o epidemie globală, cu o prevalență în continuă creștere, România ocupând locul 3 printre țările 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 prevalența sa la toate categoriile de vârstă, ci și prin implicațiile socio-economice și mai ales prin comorbiditățile asociate care cresc riscul relativ al mortalității la 1,5 - 2,7: diabetul zaharat, dislipidemia, complicațiile cardiovasculare, cancerul.

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

În consecință, reducerea aportului energetic prin modificarea dietei, schimbarea comportamentului alimentar reprezintă alături de creșterea activității fizice mijloace eficiente de reducere a excesului ponderal.

Orlistatul acționează prin inhibarea specifică și de lungă durată a lipazelor gastrointestinale, scăzând astfel absorbția lipidelor cu cca 30%.

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

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

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

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ORLISTAT**

### **1. Categoriile de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 26 ani eligibili pentru tratamentul cu orlistat**

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

A. Au un indice de masă corporală (IMC)  $\geq 30$  Kg/mp cu prezența a cel puțin uneia din următoarele comorbidități: diabet zaharat tip II, dislipidemie, boală coronariană ischemică, HTA controlată terapeutic, steatoză hepatică, steato-hepatită, apnee de somn, artroze, osteoartrite, hiperkorticism reactiv, tulburare gonadică; medicația se va administra acestor pacienți doar dacă nu au contraindicații de tratament cu orlistat.

B. Au un IMC  $\geq 35$  Kg/mp, cu sau fără comorbidități asociate, dacă nu au contraindicațiile tratamentului cu orlistat.

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

D. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

E. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

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

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu orlistat (evaluări nu mai vechi de 8 săptămâni):**

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Dovada includerii într-un program de învățământ și dovada nerealizării de venituri

c. Măsurare talie, greutate corporală, circumferința abdominală, circumferința șoldului și raportul talie/șold

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea:

- etapelor și ritmului de creștere în greutate;

- rezultatelor eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă);
- antecedentelor fiziologice și patologice;
- apariției și evoluției comorbidităților asociate.

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

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

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT AL PACIENȚILOR OBEZI**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă, IMC, topografia țesutului adipos și prezența complicațiilor specifice obezității (metabolice, cardiovasculare, respiratorii, endocrine, osteoarticulare) documentate:

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

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

Terapia cu Orlistat se administrează pacienților 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 și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă, modificarea comportamentului alimentar și creșterea activității 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 conține lipide, doza de orlistat poate fi omisă.

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

Pacientele cu viață sexuală activă vor utiliza în timpul tratamentului cu Orlistat metode contraceptive și vor anunța medicul curant imediat după eventuala pozitivare a unui test de sarcină.

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 apariției reacțiilor adverse. Evaluările vor cuprinde caracteristicile antropometrice (greutate corporală, circumferință talie, circumferință șolduri, raport talie/șold), glicemia bazală, testul oral de toleranță la glucoză sau hemoglobină glicozilată la pacienții diabetici, colesterolul total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele serice, TGO, TGP, EKG, consultul cardiologic. Dozările hormonale și ecografia utero-ovariană vor fi repetate numai dacă evaluarea inițială 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 și cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Ameliorarea parametrilor metabolici: diabet zaharat, dislipidemie
- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

**3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

- Lipsa scăderii ponderale sau scădere ponderală insuficientă (a se vedea punctul IV.2)
- Evoluția complicațiilor

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

1. Pacienții care au contraindicație la tratamentul cu orlistat:

- afectare renală;
- afectare hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică);
- afectare gastrointestinală (sindroame de malabsorbție);
- afectare pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).
- pacientele însărcinate sau care alăptează.

2. Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2

3. Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate

4. Apariția sarcinii în cursul tratamentului

5. Complianța scăzută la tratament și monitorizare

6. Încheierea a 12 luni de tratament.

**Criteriile de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și alegerea schemei terapeutice pentru pacienții cu obezitate tratați cu orlistat, cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani**

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

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

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

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU ORLISTAT**

**1. Categori de pacienți - 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)  $\geq 5$  unități peste percentila 95 sau un IMC  $\geq 3$  unități peste percentila 95 dar cu comorbidități semnificative persistente în pofida terapiei standard (dietă și activitate fizică): diabet zaharat sau intoleranță la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială, steatoză, apnee de somn, complicații ortopedice.

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

C. Tratamentul trebuie inițiat numai după excluderea disfuncțiilor endocrinologice: tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice tumorale.

D. Nu se vor exclude de la tratament pacienții care iau medicație specifică pentru comorbiditățile asociate.

E. Nu se va asocia terapia cu orlistat la altă medicație utilizată pentru controlul obezității.

F. Se vor exclude de la terapia cu orlistat pacienții cu afectare renală, hepatică sau colestatică (de altă etiologie decât cea steatozică), gastrointestinală (sindroame de malabsorbție) sau pulmonară (cu excepția astmului bronșic sau a apneei de somn).

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

H. Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă.

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

A. Caracteristici antropometrice și date clinice generale:

a. Vârstă

b. Măsurare talie, greutate corporală, circumferință abdominală

c. Calcularea indicelui de masă corporală (IMC) și înscrierea acestuia pe nomogramele de creștere

d. Măsurarea tensiunii arteriale și compararea acesteia cu valorile normale pentru fiecare categorie de vârstă.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea eventualei terapii urmate (terapie standard comportamentală - dietă și activitate fizică sau terapie medicamentoasă), a complicațiilor (susținute prin documente anexate), a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

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

- Biochimie generală: glicemie, test de toleranță la glucoză oral sau insulinemie à-jeun, profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină

- Explorarea unei eventuale disfuncții endocrine (atunci când aceasta este sugerată de contextul clinic): tiroidiene, suprarenale sau hipotalamice

## **II. CRITERII DE PRIORITIZARE PENTRU PROGRAMUL DE TRATAMENT CU ORLISTAT**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

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

B. Prezența comorbidităților sau a complicațiilor:

1. diabet zaharat sau toleranță inadecvată la glucoză sau rezistență la insulină (apreciate prin glicemia à-jeun, testul de toleranță la glucoză oral sau dozarea insulinemiei à-jeun - insulinemia bazală mai mare de 15 mIU/mL);

2. coexistența 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 infecțioasă negativi);
4. prezența hipertensiunii arteriale (comparativ cu valorile normale pe grupe de vârstă);
5. existența apneei de somn;
6. probleme ortopedice;
7. probleme psihologice privind stima de sine și integrarea socială.

C. Dorința pacienților de a urma tratamentul medicamentos (documentată în scris de el însuși și de aparținători),

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

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

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

Tratamentul trebuie început la indicația și sub supravegherea unor medici specialiști cu experiență în prescrierea orlistatului la această grupă de vârstă (diabetologi, nutriționiști, pediatri, endocrinologi).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul și aparținătorii asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor necesare pentru monitorizarea tratamentului.

Terapia cu orlistat se va asocia obligatoriu cu terapia standard - dietă și 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 conține lipide, doza de orlistat trebuie omisă.

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

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

### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN TRATAMENT CU ORLISTAT (XENICAL)**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu orlistat vor fi efectuate de un **medic specialist endocrinolog, diabetolog - nutriționist sau pediatru**, numiți 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 apariției reacțiilor adverse

#### **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

Criterii de control terapeutic optim:

- Scădere ponderală cu minim 5% după 3 luni de tratament și cu minim 10% după 6 luni de tratament.

- Revenirea la normal a parametrilor metabolici

- Controlul optim al complicațiilor cardio-respiratorii sau ortopedice

#### **3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea complianței la tratamentul medicamentos și la modificarea stilului de viață)**

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

- Evoluția complicațiilor

#### **4. Procedura de avizare a terapiei:**

La inițierea 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 apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu orlistat, ineficiența acestuia (punctul IV.3) sau lipsa de complianță 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 PACIENȚILOR - COPII CU OBEZITATE**

- Pacienți care nu întrunesc nici unul din criteriile de eficiență terapeutică de la punctul IV.2
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu orlistat documentate
- Apariția sarcinii la adolescente
- Complianța scăzută la tratament și monitorizare
- În mod uzual tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 12 luni.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 2, cod (A002C): DCI PALONOSETRONUM**

**I. Definiția afecțiunii:** EMESIS indus de chimioterapie: simptome acute de greață și vărsătură asociate chimioterapiei înalt și moderat emetogene

### **II. Stadializarea afecțiunii: EMESIS-UL**

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

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

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

### **IV. Tratament** (doze, condițiile 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 siguranța utilizării până la 9 cicluri de chimioterapie

### **V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

#### **parametrii clinici:**

- răspuns complet (fără emeză și fără medicație de urgență)
- control complet (răspuns complet și nu mai mult de greață ușoară)
- fără greață (conform Scala Likert)

- **parametrii paraclinici:** În timpul tratamentului cu palonosetron (Aloxi), nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale și EKG.

- **periodicitate:** respectă periodicitatea chimioterapiei instituite

### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Reacții adverse severe
- Comorbidități - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeza refractară la tratament și necesită medicație de urgență
- Non-compliant - nu se aplică

### **VII. Reluare tratament** (condiții) - NA

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitățile oncologie medicală și oncologie hematologică.

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

**GREȚA**

**Definiție:** senzația neplăcută a nevoii de a vomita, adesea însoțită de simptome autonome, ex: paloare, transpirație rece, salivație, tahicardie, diaree.

**VOMA**

**Definiție:** expulzarea forțată a conținutului gastric prin gură.

1. Evaluați greața/vărsăturile - care sunt cele mai probabile cauze?
2. Tratați potențialele cauze reversibile/factori ce pot agrava greața ex. constipație severă, durere severă, infecție, tuse, hipercalcemie, anxietatea, candidoza, medicamente (AINS, AIS, Morfina), etc.
3. Prescrieți cel mai potrivit antiemetic - de primă linie pentru fiecare situație în parte.
4. Prescrieți medicație regulat și "la nevoie".
5. Dacă greața persistă/vărsăturile sunt frecvente - prescrieți SC (pe fluturaș/seringă automată) sau PR.
6. Nu schimbați calea de administrare până când greața nu dispare.
7. Evaluați regulat răspunsul la antiemetic.
8. Optimizează doza de antiemetic. Dacă aveți un beneficiu mic/nu aveți beneficiu după 24 - 48 h, reevaluați posibilele cauze ale senzației de greață.  
Ați găsit cauza reală?  
↓  
Dacă NU - schimbați pe un antiemetic alternativ.  
↓  
Dacă DA - schimbați pe un antiemetic de linia a II-a.

NOTĂ: 1/3 dintre pacienți 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<br>Metoclopramid 10 - 20 mg tds.po/sc | Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara                   |
| Chimioterapie                                                                                        | Ondasetron 8 mg bd/tds./po<br>Granisetron 1 - 2 mg.po.sc/zi<br>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<br>Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd                              | Haloperidol 1,5 - 3 mg.bd.                                 |
| Hipertensiune intracraniană                                                                          | Dexametazona 16 mg/zi po/sc.od/bd<br>Ciclizina 50 mg.tds.sc                                      | Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara                   |
| Deregări 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<br>Ileus dinamic (ocluzie funcțională)                                                | 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<br>SAU<br>Haloperidol 3 - 5 mg./zi sc. - util în ocluzii joase;<br>+/- Dexametazona 8 mg./zi sc. | Levomepromazin 6,25 - 25 mg/24 h<br>SA +/- Dexametazona 8 mg./zi sc                 |
| Frică/Anxietate (Greață anticipatorie) | Lorazepam 0,5 - 2 mg bd/tds po/sl                                                                                                                         | Haloperidol 1,5 mg - 3 mg seara/bd<br>Levomepromazina 6,25 - 25 mg.po/sc seara      |
| Greață la mișcare                      | 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 poziției nr. 4, cod (A005E): DCI PARICALCITOLUM**

#### **1. Indicații**

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 față de limita superioară a valorilor normale ale laboratorului, după corectarea calcemiei, fosfatemiei și/sau a carenței/deficienței 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 derivați activi neselectivi ai vitaminei D și optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei (dietă, chelatori intestinali ai calciului, adecvarea dializei).

---

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

3. Alegerea medicamentului pentru inițierea tratamentului hiperparatiroidismului secundar este influențată de calcemie, fosfatemie și alte aspecte ale tulburărilor metabolismului mineral și osos:

- la majoritatea pacienților care au indicație de tratament cu activatori ai receptorilor vitaminei D pentru hiperparatiroidismul secundar, derivații neselectivi (alfacalcidolum, calcitriolum) sunt prima opțiune, din cauza costului mai redus;

- tratamentul poate fi inițiat cu derivați selectivi (paricalcitolum) în cazurile cu tendință la hipercalcemie și hiperfosfatemie, cu calcificări vasculare extinse sau cu proteinurie nefrotică.

#### **2. Tratament**

##### **Obiectivul tratamentului**

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

##### **Doze**

##### **Doza de inițiere:**

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 ședința de hemodializă):

- a. raportat la greutatea corporală:  $0,04 - 0,1 \mu\text{g/kg} \times 3/\text{săptămână}$ ,  
sau
- b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului:  $\text{iPTH}/80$  sau  $\text{iPTH}/120$  (doza în  $\mu\text{g}$ )  $\times 3$  pe săptămână.

Doza  $\text{iPTH}/120$  este preferabilă, mai ales la bolnavii cu valori mult crescute ale parathormonului ( $> 500 \text{ pg/mL}$  sau  $> 8 \times$  limita superioară a valorii normale a laboratorului), pentru a reduce riscul apariției hipercalcemiei și hiperfosfatemiei;

3. BCR stadiul 5 dializă peritoneală, pe cale orală:

- a. raportat la greutatea corporală:  $0,04 - 0,1 \mu\text{g/kg} \times 3/\text{săptămână}$ ,  
sau
- b. raportat la severitatea hiperparatiroidismului:  $\text{iPTH}/105$  (doza în  $\mu\text{g}$ )  $\times 3/\text{săptămână}$ .

**Ajustarea dozei:**

1. BCR stadiile 3 - 5 ( $\text{eRFG} < 60 \text{ mL/min}$ ) fără tratament prin dializă, la 2 - 4 săptămâni interval în faza de inițiere a terapiei și, apoi, trimestrial în funcție de  $\text{iPTH}$  seric:

- a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
- b. dacă scade cu  $< 30\%$  - se crește doza cu  $1 \mu\text{g/zi}$  sau cu  $2 \mu\text{g} \times 3/\text{săptămână}$ ;
- c. dacă scade cu  $> 60\%$  - se reduce doza cu  $1 \mu\text{g/zi}$  sau cu  $2 \mu\text{g} \times 3/\text{săptămână}$ ; La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval), astfel încât doza săptămânală să fie cu 50% mai mică;
- d. dacă scade sub limita inferioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat - se întrerupe temporar administrarea paricalcitolului și se repetă dozarea  $\text{iPTH}$  peste 4 săptămâni. Paricalcitolul poate fi reluat în doză redusă cu 30% dacă  $\text{iPTH}$  crește din nou, persistent. La bolnavii care erau pe doza minimă, este indicată creșterea frecvenței între administrări (aceeași doză la două zile interval).

2. BCR stadiul 5 dializă, în funcție de nivelul  $\text{iPTH}$  seric:

- a. dacă scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;
- b. dacă scade cu  $< 30\%$  - se crește doza cu  $0,04 \mu\text{g/kg}$  la fiecare administrare până se obține reducerea  $\text{iPTH}$  cu 30%, fără a induce hipercalcemie sau hiperfosfatemie. Doza maximă indicată este  $16 \mu\text{g} \times 3/\text{săptămână}$ ;
- c. dacă scade cu  $> 60\%$  - se reduce doza cu  $0,04 \mu\text{g/kg}$  la fiecare administrare;
- d. dacă scade sub  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat ( $< 200 \text{ pg/mL}$ ) - se întrerupe administrarea paricalcitolului. Dozarea  $\text{iPTH}$  trebuie repetată după 4 săptămâni, iar în cazul creșterii peste  $7 \times$  limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitolul va fi reluată în doză redusă cu 50%.

**Întreruperea administrării**

Este recomandată:

- 1. în BCR stadiile 3 - 5 ( $\text{eRFG} < 60 \text{ mL/min}$ ) fără tratament prin dializă:
  - a.  $\text{iPTH}$  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 crește persistent peste valorile normale ale laboratorului;
  - d. este atins obiectivul terapeutic definit drept menținerea constantă a  $\text{iPTH}$  seric între limitele de referință 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 crește persistent peste valorile normale ale laboratorului (> 5,5 mg/dL);

d. apar dovezi de boală osoasă dinamică sau intoxicație cu aluminiu;

e. absența răspunsului terapeutic definită prin:

- persistența iPTH peste 10 x limita superioară a valorii normale a laboratorului după ajustarea corectă a dozelor de paricalcitol și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

- apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar sever sau autonom (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

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

Dacă valorile calcemiei/fosfatemiei se normalizează și iPTH crește din nou peste 7 x limita superioară a valorilor normale pentru testul de laborator utilizat, terapia cu paricalcitol 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 întreținere și, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, 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 întreținere și, apoi, trimestrial;

b. fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, apoi, trimestrial;

d. aluminemie - în cazul apariției semnelor de boală osoasă dinamică și la pacienții tratați prelungit cu săruri de aluminiu drept chelatori intestinali de fosfați semestrial.

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 5, cod (A006E): DCI CALCITRIOLUM**

### **Indicații**

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 țintă recomandată pentru stadiul Bolii cronice de rinichi [> 70 pg/mL, BCR3; > 110 pg/mL, BCR4; > 190 pg/mL, BCR5] după corectarea deficitului nutrițional de vitamină D cu colecalciferol [25(OH)D serică > 30 pg/mL; 1,25(OH)2D serică < 22 pg/mL], care au fosfatemie ( $\leq$  4,6 mg/dL) și calcemie normale ( $\leq$  10,5 mg/dL), spontan sau după intervenție 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 ( $\leq$  5,5 mg/dL) și calcemie normale ( $\leq$  10,2 mg/dL),

spontan sau după intervenție terapeutică și nu au semne de intoxicație cu aluminiu (aluminemie < 20 µg/L sau între 20 - 60 µg/L, dacă testul la desferioxamină este negativ).

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului secundar (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

#### **Doze**

##### Doza de inițiere:

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 ședințele de hemodializă, în funcție 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 funcție de iPTH seric: se face la 1 - 3 luni, în funcție de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% din valoarea precedentă inițierii terapiei - se menține aceeași doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește 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 creșterii 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 funcție de iPTH seric:

a. dacă iPTH scade cu 30 - 60% - se menține aceeași doză;

b. dacă iPTH scade cu < 30% - se crește doza cu 0,5 - 1 µg/ședința de hemodializă, fără a depăși doza de 4 µg la o administrare;

c. dacă iPTH scade cu > 60% - se reduce doza cu 0,5 - 1 µg/ședința 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 creșterii > 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 țintă);

b. Fosfatemia este peste 4,6 mg/dL (cu reluare după corectare cu doză redusă la 50%, dacă iPTH este peste valorile țintă);

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 creșterii 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 menținerea 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 menține peste 300 pg/mL);

b. fosfatemia este peste 5,5 mg/dL (cu reluare după corectare, cu doză redusă cu 50%, dacă iPTH se menține 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 creșterii > 300 pg/mL, terapia cu calcitriol va fi reluată în doză redusă cu 50%;

d. aluminemia crește este peste 60 µg/L;

e. nu este obținut răspunsul terapeutic, situație definită drept persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de VDRA și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate (dietă, adecvarea dializei, chelatori intestinali de fosfați) sau apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului secundar (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului 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 și, apoi, trimestrial;

b. Fosfatemie - bilunar în prima lună, lunar până la 3 luni și, apoi, trimestrial;

c. iPTH seric - la 1 lună după inițierea terapiei și, 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 inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;

b. fosfatemie - săptămânal în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor; bilunar în primele 3 luni ale terapiei de întreținere și, apoi, lunar;

c. iPTH - lunar în faza de inițiere a terapiei și de ajustare a dozelor până la obținerea nivelului optim al iPTH cu fosfatemie și calcemie normale. Pe parcursul terapiei de întreținere, dacă doza de VDRA și concentrația iPTH sunt stabile timp de 2 luni, monitorizarea iPTH poate fi efectuată trimestrial;

d. aluminemie - semestrial.

#### **Prescriptori**

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

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (A008E): DCI IMIGLUCERASUM**

Boala Gaucher este o boală monogenică autosomal recesivă, cauzată de deficitul unei enzime ( $\beta$ -glucocerebrosidaza), deficit datorat unor mutații la nivelul genei acesteia; enzima este necesară pentru metabolizarea glucocerebrosidelor, substanțe de natură lipidică care se acumulează în celulele macrofage din organism, înlocuind celulele sănătoase din ficat, splină și oase.

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, 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).

Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică cu debut la sugar și evoluție infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a  $\beta$  glucocerebrozidazei  $< 15 - 20\%$  din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)
- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei  $\beta$  glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

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

#### A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

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

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

#### **I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic
3. Citopenie severă:
  - a. Hb  $< 10$  g/dl (datorată bolii Gaucher)
  - b. Trombocite  $< 60.000/\text{mmc}$  sau
  - c. Neutropenie  $< 500/\text{mmc}$  sau leucopenie simptomatică cu infecție
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 densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoză
5. Agravare progresivă cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferințe nu ating valorile menționate mai sus)
6. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

#### **II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:**

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
  - a. Hb  $< 9$  g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
  - b. Trombocite  $< 60.000/\text{mmc}$  sau
  - c. Neutropenie  $< 500/\text{mmc}$  sau leucopenie simptomatică cu infecție
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 densității minerale osoase: osteopenie, osteoporoză

4. Agravare progresivă cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasă (chiar dacă parametrii care definesc aceste suferințe nu ating valorile menționate mai sus)

### **III. Pacienții 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/kgcorp la fiecare 2 săptămâni, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.**

#### **B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENȚILOR 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 funcție de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher și 60 - 80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.

#### **C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR 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 și copii);
- $\geq 12$  g/dl (la bărbați)

##### **2. Trombocitopenia\*):**

- fără sindrom hemoragipar spontan;

- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:

- de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
- la valori normale (la pacienții splenectomizați)

##### **3. Hepatomegalia\*)**

- obținerea unui volum hepatic =  $1 - 1,5 \times N^1$ )

- reducerea volumului hepatic cu:

- 20 - 30% (după 1 - 2 ani de TSE)
- 30 - 40% (după 3 - 5 ani de TSE)

##### **4. Splenomegalia\*)**

- obținerea unui volum splenic  $\leq 2 - 8 \times N^2$ )

- 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 calității vieții**

##### **8. La copil/adolescent: - normalizarea ritmului de creștere**

- pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului ..... tabel I

- în cursul monitorizării ..... tabel II

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

\*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report  
26.06.2014

<sup>1)</sup> multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 2,5]/100

<sup>2)</sup> multiplu vs normal (raportare la valoarea normală; valoarea normală = [Gr. pacientului (gr) x 0,2]/100

#### D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;

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

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I

Tabelul I

#### Evaluare la stabilirea diagnosticului

| Ex. Bioumorale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Evaluarea organomegaliei**)                                                      | Evaluarea bolii osoase                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ex. Cardio-Pulmonare                                                                                                                    | Calitatea Vieții                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Hemoleucograma:<br>Hemoglobina<br>Nr. Trombocite<br>Leucocite<br>- Markeri Biochimici*)<br>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc. <sup>1)</sup> )<br>ACE<br>Fosfataza acidă tartrat rezistentă<br>- Analiza mutațiilor<br>- Teste hepatice<br>AST/ALT<br>bilirubina (directă și indirectă)<br>gamma GT<br>colinesteraza<br>timp de protrombină<br>proteine totale<br>albumina<br>- Evaluări metabolice:<br>Colesterol (T, HDL, LDL) | 1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)<br>2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric) | 1. IRM***) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)<br>2. Rgr.<br>- femur (AP-bilateral)<br>- coloana vertebrală (LL)<br>- pumn și mână pentru vârsta osoasă (pentru pacienți cu vârsta de sau sub 14 ani)<br>3. DEXA (de coloana lombară și de col femural bilateral) | 1. ECG<br>2. Rgr. toracic<br>3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspida-PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani. | SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional și stare de bine)<br>Somatometrie<br>- talia (cm)/STS<br>- greutatea (kg)/IMC |



|                                                                                                                                                                                                         |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| Glicemie; HbA1C<br>Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină;<br>Sideremia; feritina<br>- Evaluări imunologice:<br>Imunoglobuline cantitativ<br>- Teste opționale: capacitate totală de legare a Fe<br>Vit B12 |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|

<sup>1)</sup> markeri sensibili ai activității bolii

\*) unul dintre cele trei teste

\*\*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față 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 prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroza avasculară; leziuni litice.

Tabelul II

Evaluare în cursul monitorizării

|                                                                                                                                 | Pacienți fără terapie de substituție enzimatică |                         | Pacienți cu terapie de substituție 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<br>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc. <sup>1)</sup><br>ACE<br>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**) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)                                                          |                                                 | X                       |                                               | X                       |
| 2. Rgr.: - femur (AP-bilateral)<br>- coloană vertebrală (LL)<br>- pumn și mână (pentru pacienți cu vârsta egală sau sub 18 ani) | X                                               | X<br>X                  |                                               | X<br>X<br>X             |
| 3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)                                                                                  |                                                 | X                       |                                               | X                       |
| 5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV                                                                                      |                                                 |                         |                                               | X                       |
| Teste bio-umorale***)                                                                                                           | X                                               |                         | X                                             |                         |
| Calitatea vieții                                                                                                                | X                                               | X                       |                                               |                         |
| SF-36 Health Survey (sănătate la nivel                                                                                          | X                                               |                         |                                               | X                       |

|                              |   |  |   |  |
|------------------------------|---|--|---|--|
| funcțional și stare de bine) |   |  |   |  |
| Somatometrie                 | X |  | X |  |

<sup>1</sup>) markeri sensibili ai activității bolii

\*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față de valoarea normală corespunzătoare pacientului: pentru ficat =  $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5]/100$ ; pentru splină =  $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2]/100$

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

\*\*\*) A se vedea în tabelul I

Recomandări suplimentare minime pentru monitorizarea pacienților cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

|                                            | Toți<br>pacienții | Pacienți FĂRĂ terapie<br>enzimatică |                       | Pacienți CU terapie<br>enzimatică |                       |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
|                                            | La debut          | La fiecare<br>6 luni                | La fiecare<br>12 luni | La fiecare<br>6 luni              | La fiecare<br>12 luni |
| Antecedente personale neurologice          |                   |                                     |                       |                                   |                       |
| Semne și simptome neurologice:             |                   |                                     |                       |                                   |                       |
|                                            |                   |                                     |                       |                                   |                       |
| Examenul Nervilor Cranieni                 |                   |                                     |                       |                                   |                       |
| Mișcări 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                                 |                       |
| Alimentație                                |                   |                                     |                       |                                   |                       |
| Tulb. de masticație                        | X                 | X                                   |                       | X                                 |                       |
| Tulb. de deglutiție                        | 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 și la întindere           | X                 | X                                   |                       | X                                 |                       |
| Manif. extrapiramidale                     | X                 | X                                   |                       | X                                 |                       |
| Ataxie                                     | X                 | X                                   |                       | X                                 |                       |
| Reflexe                                    | X                 | X                                   |                       | X                                 |                       |

|                             |   |   |   |   |   |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|
| Convulsii                   |   |   |   |   |   |
| Tip, Frecvență, medicație   | X | X |   | X |   |
| Teste Neurologice           |   |   |   |   |   |
| EEG                         | X |   | X |   | X |
| Audiogramă                  | X |   | X |   | X |
| Potențiale auditive evocate | X |   | X |   | X |

**Prescriptori:** inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică și pediatrie

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

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

**Indicații**

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

**Tratament**

**Ținta tratamentului**

Ținta tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 11 și 12 g/dL, a indicelui de saturare a transferinei între 20 - 50% și a ferritinei serice între 200 - 500 ng/mL.

**Doze, cale de administrare**

1. Bolnavi cu BCR stadiile 4 și 5 nedializați, dializați peritoneal sau transplantați, cu deficit relativ sau absolut de fier, dacă tratamentul pe cale orală (200 mg fier elemental/zi) nu realizează corectarea deficitului funcțional sau relativ de fier (ferritinemie mai mică de 200 ng/mL), se inițiază 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 hemodializați, cu deficit relativ sau absolut de fier:

a. Doza inițială 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 ședinței HD.

b. Doza de întreținere este în funcție de valorile hemoglobinei și ale ferritinei serice, respectiv ale indicelui de saturare a transferinei:

- Dacă hemoglobina crește  $\geq 11$  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 crește  $\geq 11$  g/dL sau cu 0,5 - 1 g/lună, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni;

- Dacă hemoglobina se menține sub 10 g/dL, iar deficitul relativ sau absolut de fier dispăre, se continuă cu doza de 100 mg la 2 săptămâni și se începe administrarea de agenți stimulatori ai eritropoiezei.

- Dacă feritina serică crește peste 500 micrograme/L și 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 funcțional de fier (indice de saturare a transferinei mai mic 20%). La sfârșitul acestui interval, trebuie reevaluați parametrii metabolismului fierului.

- Dacă feritinemia a scăzut sub 500 micrograme/L și 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 inițială.

### **Monitorizare**

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

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

### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete 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 poziției nr. 8, cod (A014E): DCI AGALSIDASUM BETA**

### **I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică**

#### **1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);

- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;

- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;

- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;

- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală brusc instalată, acufene, vertij

- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;

- **Cutanate:** angiokeratoame;

- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinine, modificări vasculare retiniene;

- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

#### **2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:**

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite.

- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul de substituție enzimatică pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry.**

#### **3. Indicațiile terapiei de substituție enzimatică în boala Fabry (anexa 1):**

- **bărbați (> 16 ani):** după confirmarea diagnosticului de boală Fabry;

- **băieți:** în prezența de manifestări semnificative\*) sau la asimptomatici, după vârsta de 10 - 13 ani;

- **subiecți de sex feminin (toate vârstele): monitorizare;** se instituie terapia în prezența de manifestări semnificative\*) sau dacă este documentată progresia afectărilor de organ.

\*) **manifestări semnificative sunt considerate:** acroparestezii cronice rezistente la tratamentul convențional, 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 substituție enzimatică: ameliorarea simptomatologiei și prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry (anexa 1, anexa 2).**

## **II. Stabilirea schemei de tratament prin substituție enzimatică la pacienții 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 depășească 15 mg agalsidasum beta/oră.

Durata tratamentului de substituție enzimatică este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Pacienții care au fost tratați 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 mutați pe tratamentul cu Agalsidaza beta, dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Agalsidasum alfa conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

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

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea 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 preferință medicului sau pacientului pentru terapie orală.

## **III. Criterii de excludere din tratamentul de substituție enzimatică (anexa 1, anexa 2)**

1. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică
2. Reacții adverse severe la medicament

## **IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ**

| <b>Evaluare</b> | <b>Obiective, criterii și mijloace</b>                                                                        | <b>Periodicitatea evaluării, Recomandări</b>                  |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Generală        | Date demografice<br>Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) | inițial<br>inițial<br>inițial<br>inițial, la fiecare 6 luni*) |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | Pedigree-ul clinic                                                                                                                                                                                                                                                                | inițial, actualizat la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Renală                          | Creatinină, uree serică<br>Proteinurie/24 ore său raport<br>proteinurie/creatininurie din probă random<br>Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)<br>Dializă, transplant (da/nu)                                                                                              | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br><br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                                                                                                                    |
| Cardiovasculară                 | Tensiunea arterială<br>ECG, echocardiografie<br><br>Monitorizare Holter, coronarografie<br><br>Aritmii (da/nu)<br>Angor (da/nu)<br>Infarct miocardic (da/nu)<br>Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)<br>Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)               | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*)<br>Suspiciune aritmii, respectiv, angor<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Neurologică                     | Respirație (normală, hipohidroză, anhidroză)<br>Toleranța la căldură/frig<br>Durere cronică/acută (da/nu), tratament<br>Depresie (da/nu)<br>Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)<br>Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)<br>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)                                                                          |
| ORL                             | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)<br>Audiograma                                                                                                                                                                                                                                 | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gastroenterologică              | Dureri abdominale, diaree (da/nu)                                                                                                                                                                                                                                                 | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dermatologică                   | Angiokeratoame (prezență, evoluție)                                                                                                                                                                                                                                               | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Respiratorie                    | Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)<br>Fumat (da/nu)<br>Spirometrie                                                                                                                                                                                                      | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni                                                                                                                                                                                            |
| Oftalmologică                   | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic                                                                                                                                                                                                                               | inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Alte teste de laborator         | Profil lipidic<br>Profil trombofilie (proteină C, proteina S, antitrombina III, etc.)                                                                                                                                                                                             | inițial, anual<br>inițial, dacă este accesibil                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta                                                                                                                                                                                                                       | Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile                                                                                                                                                                                                                          |
| Durere/calitatea vieții         | Chestionar "Inventar sumar al durerii"<br>Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)<br>Chestionar PedsQL (copii)                                                                                                                                                                      | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                                                                                                                                                        |

|                             |  |                       |
|-----------------------------|--|-----------------------|
| Efecte adverse ale terapiei |  | Monitorizare continuă |
|-----------------------------|--|-----------------------|

**Notă**

\*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare.

**V. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu BOALĂ FABRY ce nu beneficiază de tratament de substituție enzimatică se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.**

**VI. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY**

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

**VII. PRESCRIPTORI**

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

**Anexa Nr. 1**

## REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

### - BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din .....

Număr dosar/

#### Pacient

Nume ..... Prenume .....

Data nașterii ..... CNP .....

Adresa .....

Telefon .....

Casa de Asigurări de Sănătate .....

#### Medic curant

Nume ..... Prenume ..... CNP .....

Parafa și semnătura .....

Specialitatea .....

Unitatea sanitară .....

#### 1. Solicitare:

Inițială: 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 activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori ...../(valori de referință ale laboratorului .....)

Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația 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 |
| Insuficiență cardiacă congestivă                | Da | Nu |
| Electrocardiogramă                              | Da | Nu |
| Ecocardiografie                                 | Da | Nu |
| Investigații/intervenții cardiace semnificative | Da | Nu |

### 5. Evaluarea neurologică

Data .....

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) .....

Toleranța la căldură/frig .....

Durere cronică/acută .....

Tratament antialgic .....

Depresie

Accident vascular cerebral

Atac ischemic cerebral tranzitor

Examinare imagistică cerebrală

|    |    |
|----|----|
| Da | Nu |
| Da | Nu |
| Da | Nu |
| Da | Nu |

### 6. Evaluare ORL

Data .....

Hipoacuzie/Surditate

Acufene

Vertij

Audiograma

|    |    |
|----|----|
| Da | Nu |
| Da | Nu |
| Da | Nu |
| Da | Nu |

### 7. Evaluare gastroenterologică

Data .....

Dureri abdominale

Diaree

|    |    |
|----|----|
| Da | Nu |
| Da | Nu |

### 8. Evaluare dermatologică

Data .....

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

### 9. Evaluare respiratorie

Data .....

Tuse

Sindrom de obstrucție bronșică

Spirometrie

|    |    |
|----|----|
| Da | Nu |
| Da | Nu |
| Da | Nu |

### 10. Evaluare oftalmologiei

Data .....

Acuitate vizuală

Oftalmoscopie

Ex. biomicroscopic

|    |    |
|----|----|
| Da | Nu |
| Da | Nu |
| Da | Nu |

### 11. Durere/calitatea vieții (chestionare)

Data completării .....

Chestionar "Inventar sumar al durerii"

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

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

.....

**13. Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry) .....**

.....  
**14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția 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 observații referitoare la tratament**

.....  
**Semnătura și parafa medicului curant**

**Anexa Nr. 2**

**CONSIMȚĂMÂNT 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 și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu agalzidază beta privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor 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 și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu agalzidază beta și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe 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 și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data .....

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

## **I. Definiție**

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

## **II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină lispro

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

## **III. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Insulină lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, 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 același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată subcutanat, insulina lispro își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de insulină lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata de acțiune a Insulinei lispro este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

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

## **IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

## **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemia.

## **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

O consecință farmacodinamică a acțiunii 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, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

## **VII. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție 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 puțin frecventă.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10, cod (A016E): DCI INSULINUM ASPART**

### **I. Definiție**

Insulina aspart este un analog de insulină cu acțiune scurtă. O unitate de insulină aspart (obținută 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 și insulina aspart cu acțiune rapidă-insulină aspart cu adăugarea de nicotinamidă (vitamina B3).

### **II. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart**

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

### **III. Doze și mod de administrare:**

Doza de insulina aspart este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi. În mod obișnuit, necesarul individual de insulină pentru adulți și copii este de 0,5 - 1,0 U/kg și zi. În tratamentul corelat cu mesele, 50 - 70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de insulina aspart, iar restul de o insulină cu acțiune intermediară sau prelungită. Insulina aspart are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii 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 rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare.

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

Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de

injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii 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 inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

O consecință farmacodinamică a acțiunii 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 pacienții care utilizează insulina aspart poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit.

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

Insulina aspart și aspart cu acțiune rapidă poate fi utilizată la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an. Nu există experiență clinică privind utilizarea insulinei aspart cu acțiune rapidă la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### **VII. Reacții adverse**

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

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescripitori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați."

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11, cod (A017E): DCI INSULINUM LISPRO**

### **I. Definiție**

Insulina lispro este un analog de insulină cu profil al activității 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 conține 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 pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

### **III. Doze și mod de administrare:**

1. Doza de Insulina lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

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

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

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

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

O consecință farmacodinamică a acțiunii 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 așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

### **VII. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție 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 puțin frecventă.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 12, cod (A018E): DCI INSULINUM ASPART**

### **I. Definiție**

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

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

### **II. Criterii de includere**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### **III. Doze și mod de administrare:**

1. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienții 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 unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de Insulină aspart forma premixată 30. Doza de Insulină aspart forma premixată 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

3. Insulina aspart forma premixată 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și 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 rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Insulina aspart forma premixată 30 nu se administrează niciodată intravenos.

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

6. Insulina aspart forma premixată 30 poate fi utilizată la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 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 inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial 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 pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare.

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

Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați 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.

Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, 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 insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme.

#### **VII. Reacții adverse**

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

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.



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

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

**I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina**

Adulții și copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

**II. Doze și 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 acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.
3. Insulina glulizin trebuie administrată cu puțin 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 mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin 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 și hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar și consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizin.

**IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipoglicemie

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

• Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii 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, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.
- Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate.

**VI. Reacții adverse**

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

- Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet sau medici desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14, cod (A020E): DCI PIOGLITAZONUM**

### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

#### **1. În monoterapie:**

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este  $\geq 7\%$ , deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni.

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- indice de masă corporală, în continuare IMC  $\geq 30$  kg/mp
- circumferința abdominală, în continuare CA  $> 94$  cm la bărbați și  $> 80$  cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

#### **2. În terapie orală dublă, în asociere cu:**

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doză maximă tolerată (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ )

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ ).

#### **3. În terapie orală triplă**

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ .

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulină, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este  $\geq 7\%$ , în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni.

### **II. Doze**

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c  $< 7\%$ ), doza se poate crește la 45 mg/zi.

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

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

#### **1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:**

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

- b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

#### **IV. Contraindicații**

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

#### **V. Precauții**

- Retenția hidrică și insuficiență cardiacă.
- Monitorizarea funcției hepatice.
- Tulburări oculare.
- Creșterea greutateii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.
- Anemia.
- Hipoglicemia.
- Tulburări osoase.
- Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienții dializați.
- Comprimatele de pioglitazonă conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

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

#### **I. Indicație**

Tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

#### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Pacienți adulți cu diabet zaharat cu tulburări senzitive din polineuropatia diabetică.

#### **III. Doze și mod de administrare**

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

Modul și durata de administrare

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

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

#### **IV. Contraindicații**

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

#### **V. Atenționări și precauții speciale**

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

Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei și antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potențat. 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 apariția hipoglicemiilor.

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

#### **VI. Reacții adverse**

Până în prezent nu s-au raportat reacții adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conțin acid alfa-lipoic. Totuși, reacțiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relația administrării acestor comprimate filmate.

Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncție sau sistemic, pot să apară reacții alergice cu urticarie și erupții cutanate locale sau chiar șoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură și trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creșterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

#### **VII. Prescriptori**

Medici din specialitatea diabet zaharat, nutriție și boli metabolice, medici cu competență/atestat în diabet, medici din specialitatea neurologie, cardiologie, medicină internă, medicină de familie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16, cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM**

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

- sub formă de monoterapie la pacienți controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonști PPAR $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agonștii PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;

## **II. Doze și mod de administrare**

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR $\gamma$ , 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 își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

## **III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:**

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

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

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

## **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizați la pacienți 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 și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ([ClCr] > 30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienții cu insuficiență 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. Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați 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 susținere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul și alte medicamente potențial suspecte, trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

6. Copii și adolescenți: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandați la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

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

#### **VI. Efecte adverse:**

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

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17, cod (A023E): DCI INSULINUM DETEMIR**

#### **I. Definiție**

Insulina detemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluție conține insulină detemir 100 unități (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

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

#### **III. Doze și mod de administrare:**

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinație cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinație cu medicamente antidiabetice orale și/sau agoniști de receptor GLP-1. În situațiile în care insulina detemir este administrată în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugată la agoniști 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 concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de insulină detemir trebuie ajustată individual. La pacienții 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 injecție în peretele abdominal, coapsă, braț, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injecție trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acțiune variază în funcție de doză, locul de injecție, fluxul sanguin, temperatură și nivelul activității fizice

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

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

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

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

#### **VI. Atenționări și precauții 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 acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Tratamentul cu insulină detemir poate fi luat în considerare în timpul sarcinii, dar trebuie evaluat orice potențial beneficiu comparativ cu posibilitatea creșterii riscului unui rezultat nedorit al sarcinii. Datele de siguranță colectate după punerea pe piață a produsului nu au arătat reacții adverse generate de insulina detemir asupra sarcinii și nici malformații sau toxicitate fetală/neonatală.

#### **Alăptarea**

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

#### **VII. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulină detemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei. Hipoglicemia este o reacție

adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Insulină detemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18, cod (A024E): DCI INSULINUM GLARGINE**

#### **I. Definiție**

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

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

#### **II. Criterii de includere** pentru tratamentul cu insulină glargin

Insulina glargin 100 unități/ml este indicată pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

Insulina glargin 300 unități/ml este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 ani.

#### **III. Doze și mod de administrare**

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

2. Stabilirea dozei de insulină și a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezenței concomitente și 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 injecție la alta.

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

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutății



corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

#### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă. Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa în cursul sarcinii și 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, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

#### **VII. Reacții adverse**

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

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19, cod (A025E): DCI COMBINAȚII (PIOGLITAZONUM + METFORMIN)**

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

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

#### **II. Doze și mod de administrare**

1. Doza obișnuită de Combinație este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combinație 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinația trebuie luată în considerare creșterea 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 Combinație.

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

#### **III. Contraindicații**

Combinația este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți

- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecție severă
- Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
- Alăptare

#### **IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

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

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Acidoza lactică
2. Funcția renală
3. Intervenția chirurgicală
4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod
5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă
6. Monitorizarea funcției hepatice
7. Creșterea 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. Combinația nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, combinația nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

#### **VI. Reacții adverse**

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinația comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Combinației, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă

și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20, cod (A029E): DCI INSULINUM LISPRO**

### **I. Definiție**

Insulina lispro forma premixată 25 este un analog premixat de insulină constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conține 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 soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 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 și 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

### **III. Doze și mod de administrare**

1. Doza de Insulină lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

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

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro forma premixată 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității 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 greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro formă premixată.

### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

## **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

O consecință farmacodinamică a acțiunii 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 așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazonă, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

## **VII. Reacții adverse**

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție 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 puțin frecventă.

**VIII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

**IX. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 21, cod (A030Q): DCI ALGLUCOSIDASUM ALFA**

### **I. Indicația terapeutică**

**În terapia de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de boală Pompe (deficiență de  $\alpha$ -glucozidază acidă).** Este indicat la adulți, adolescenți și copii indiferent de vârstă.

Boala Pompe, cunoscută și ca deficiență de maltază acidă este o eroare înăscută de metabolism, produsă de o variantă patogenă a genei alfa-glucozidază, genă cu transmitere autozomal recesivă. Boala se caracterizează printr-o tulburare a stocării glicogenului, datorată deficitului enzimatic lizozomal de alfa glucozidază acidă (GAA), deficit care determină acumularea de glicogen în țesuturi.

Subtipurile bolii Pompe sunt: forma infantilă și forma cu debut tardiv.

### **Tabloul clinic**

**Forma infantilă** a bolii este progresivă, prezintă o afectare multisistemică care cauzează hipotonie musculară și dificultăți de alimentație în primul an. Este afectată musculatura cardiacă și netedă, sistemul pulmonar și gastrointestinal. Decesul este cauzat în majoritatea cazurilor de insuficiența cardiorespiratorie în primul an de viață.

**Forma cu debut tardiv** este și ea o boală cu afectare multisistemică, care se poate manifesta după vârsta de 12 luni. Semnele la debut sunt reprezentate de oboseală, dureri musculare, fatigabilitate și tulburări de mers. Tabloul clinic include: scăderea progresivă a forței musculare

afectând mai ales musculatura trunchiului, centura pelvină și musculatura proximală a membrilor inferioare, hiperlordoză, simptome respiratorii (dispnee, ortopnee, hipoventilație nocturnă), progresie spre insuficiență respiratorie datorată afectării musculaturii diafragmatice și intercostale. Incidența manifestărilor cardiace nu este bine documentată la copiii mari și la adulții cu boală Pompe.

O altă complicație severă o reprezintă anevrismul cerebral, care are o incidență de 2,7% la acești pacienți, mai mare decât în populația generală și care este a doua cauză de deces.

### **Diagnostic pozitiv**

Diagnosticul bolii Pompe, în special în forma cu debut tardiv, este adesea dificil, deoarece se poate asemăna clinic cu o multitudine de alte afecțiuni neuromusculare.

Caracteristic bolii Pompe este scăderea forței musculare la nivel proximal a membrilor, centura pelvină este afectată în mai mare măsură decât centura scapulo-humerală. Ca și semn precoce poate să apară afectarea musculaturii abdominale și a diafragmei. Alte semne sunt: scapula alata, atrofia musculaturii paraspinale, slăbiciunea musculaturii scapulooperoneale, ptoză palpebrală (uni-sau bilaterală). Fatigabilitatea mușchilor masticatori poate duce la tulburări de masticație și deglutiție, rezultând în malnutriție.

AANEM (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine) a propus mai multe criterii clinice și paraclinice de diagnostic pentru boala Pompe.

### **Criterii de diagnostic conform AANEM:**

1. **Testarea forței musculare:** hipotonie musculară predominant proximală.
2. **Electromiografie:** descărcări miotonice tipice sau atipice la nivelul mușchilor paraspinali, potențiale de acțiune polifazice, de amplitudine mică și durată scurtă ale unității motorii, descărcări de potențiale de fibrilație și unde ascuțite pozitive.
3. **Teste funcționale respiratorii (spirometrie):** scăderea capacității vitale forțate cu mai mult de 10% este sugestivă pentru afectarea diafragmului.

4. **Teste de laborator: - creatinkinaza și transaminazele serice** - pot fi crescute de până la 15 ori peste valorile normale.

### **5. Teste pentru confirmarea diagnosticului:**

a. **Evaluarea cantitativă a enzimei GAA (alfa-glucozidaza acidă)** în leucocite (sau fibroblaști, țesut muscular).

- **biopsie musculară sau cutanată**- diagnosticul poate fi confirmat printr-o evaluare cantitativă a activității enzimei GAA la nivelul fibroblaștilor, această metodă se realizează prin proceduri invazive, iar rezultatele se obțin după câteva săptămâni, ceea ce întârzie diagnosticul. În unele cazuri diagnosticul poate fi susținut de prezența acumulării marcate de glicogen la biopsia musculară sau hepatică.

- **DBS pentru GAA** - În ultimii ani s-a dezvoltat o nouă tehnică de diagnostic prin cercetarea activității enzimatice pe mostre de sânge uscat (DBS-dry blood sample/testul picăturii de sânge uscate) care este o metodă neinvazivă ce permite diagnosticul precoce al bolii Pompe.

b. **Genetică moleculară:** Analiza ADN pentru decelarea variantei patogene a genei alfa-glucozidazei (GAA). Analiza moleculară este necesară pentru diagnostic.

c. **Imagistică prin rezonanță magnetică a corpului**- (la pacienți cu formă cu debut tardiv).

### **Evoluție și pronostic**

**Forma cu debut infantil:** caracterizată de progresie rapidă și speranța de viață foarte scurtă. Decesul survine în general datorită insuficienței cardiace și/sau respiratorii înainte de împlinirea primului an de viață.

**Forma cu debut tardiv:** progresia bolii este mult mai lentă. Evoluția naturală a acestei forme este extrem de variabilă și imprevizibilă, unii pacienți suferind o deteriorare rapidă a funcției musculaturii scheletice și respiratorii care duce la pierderea capacității de deplasare și insuficiență respiratorie, alții progresând mai lent sau chiar prezentând o disociere între progresia afectării musculaturii scheletice și a celei respiratorii. A fost descrisă o formă atipică, cu progresie mai lentă a bolii Pompe cu debut infantil, care este caracterizată printr-o cardiomiopatie mai puțin severă și, în consecință, o perioadă de supraviețuire mai lungă.

### **Terapia de substituție enzimatică**

Tratamentul de substituție enzimatică se realizează cu **alglucozidază alfa**.

Terapia cu Alglucozidază alfa încetinește progresia bolii, eficacitatea depinde de gradul afectării musculaturii și vârsta pacientului, beneficiile cele mai des observate sunt ameliorarea funcției respiratorii și ale deficitului motor.

## **II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament**

### **1. Criterii nespecifice:**

#### **a) Clinice:**

- pentru forma infantilă - debut din primele luni de viață
- hipotonie musculară extremă "floppy infant"
- retard în achizițiile motorii
- infecții respiratorii frecvente
- insuficiență respiratorie progresivă
- apnee nocturnă
- cardiomegalie, cardiomiopatie progresivă
- macroglosie
- tulburări de deglutiție
- hepatomegalie
- malnutriție
- pentru forma cu debut tardiv - debut după vârsta de 1 an
- scăderea progresivă a forței musculare
- deformări ale coloanei vertebrale (scolioză, hiperlordoză)
- insuficiență respiratorie cronică progresivă

#### **b) Paraclinice:**

- enzime musculare : valori crescute (CPK, LDH)
- electromiograma : traseu de tip miogen
- biopsia musculară: conținut crescut de glicogen
- probe funcționale respiratorii (la vârsta la care este posibilă testarea):
- scăderea capacității vitale forțate.

### **2. Criterii specifice:**

#### **a) enzimatic:**

- dozarea activității enzimei  $\alpha$ -glucozidazei în leucocite, fibroblaști, țesut muscular, sau
- dozarea activității enzimei din mostră de sânge uscat (DBS-dried blood spot)

Valoarea acesteia la pacienții cu forma infantilă este practic nulă; la cei cu debut tardiv, se situează de obicei sub 20% din valoarea martorilor;

b) molecular: analiza ADN pentru decelarea mutațiilor la nivelul genei  $\alpha$ -glucozidazei (gena AGA)

Pacienții care întrunesc criteriile de eligibilitate nespecifice, au activitate enzimatică scăzută și o singură variantă patologică identificată vor beneficia de tratament pe o perioadă de minimum 6 - 12 luni și în funcție de răspunsul terapeutic se decide dacă continuă sau nu tratamentul.

Tratamentul de durată se aprobă numai pentru pacienții la care diagnosticul a fost confirmat specific.

### III. Stabilirea schemei terapeutice a pacienților cu Boală Pompe

#### Dozarea și inițierea tratamentului:

Doza recomandată este **20 mg/kg corp o dată la 2 săptămâni intravenos**.

Viteza de administrare a perfuziei trebuie mărită progresiv. Se recomandă ca perfuzia să înceapă cu o viteză inițială de 1 mg/kg și oră și să fie crescută treptat cu 2 mg/kg și oră la fiecare 30 minute, dacă nu există semne de reacții asociate perfuziei (RAP), până se atinge o viteză maximă de 7 mg/kg și oră.

#### IV. Monitorizarea pacienților cu Boală Pompe

1. În monitorizarea bolii Pompe se vor avea în vedere următoarele obiective:

- ameliorarea deficitului motor
- ameliorarea cardiomiopatiei
- reluarea ritmului de creștere normal
- creșterea capacității de efort
- calitatea vieții: net ameliorată

Pacienții care beneficiază de tratament cu substituție enzimatică trebuie reevaluați prin următoarele teste (preferabil de același examinator și în aceeași perioadă a zilei):

| Test                                                  | Frecvență                                              |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Evaluarea forței musculare segmentare (scala MRC 0-5) | La 6 luni                                              |
| Spirometrie (capacitate vitală forțată)               |                                                        |
| Interval de timp pe ventilație/zi                     |                                                        |
| "six-minute walk" test                                |                                                        |
| Evaluarea calității de viață ( formularul SF36)       |                                                        |
| <b>Teste de laborator</b>                             | <b>Frecvență</b>                                       |
| Creatinkinaza                                         | La 3 luni în primul an după diagnostic, apoi la 6 luni |
| Transaminaze hepatice                                 |                                                        |
| Titru de anticorpi                                    |                                                        |
| <b>Teste funcționale/imagistică</b>                   | <b>Frecvență</b>                                       |
| EMG                                                   | la debut                                               |
| Electrocardiogramă                                    | la debut, apoi periodic și la indicație clinică        |
| Ecografie cardiacă                                    |                                                        |
| Audiometrie                                           |                                                        |
| DEXA (screening pentru osteoporoză/ostepenie)         | Anual                                                  |
| Polisomnografie                                       | Anual                                                  |
| Radiografie toracică                                  | la debut, apoi la indicație clinică                    |
| Gazometrie                                            | la debut, apoi la indicație clinică                    |

#### Grupe speciale de pacienți

##### Sarcina

Există date limitate privind utilizarea alfa alglucozidazei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Alglucozidaza alfa nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu alfa alglucosidază.

## Alăptarea

Date limitate sugerează că alglucozidaza alfa se excretă prin laptele matern în concentrații foarte mici. Nu se preconizează nici un efect clinic la sugarul alăptat din cauza transferului redus în laptele matern și a biodisponibilității reduse. Prin urmare, alăptarea poate fi luată în considerare în timpul tratamentului cu alglucozidaza alfa. Ca măsură de precauție, poate fi luată în considerare întreruperea alăptării în primele 24 de ore după tratament.

### **V. Criterii de excludere a pacienților din tratament**

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei: prurit și/sau urticarie (2,5%), dispnee, tahicardie, dureri, precordiale, angioedem (excepțional).

Pacienții care întrunesc criteriile de eligibilitate nespecifice, au activitate enzimatică scăzută și o singură variantă patologică identificată care au beneficiat de tratament pe o perioadă de minimum 6 - 12 luni iar răspunsul terapeutic a decis sistarea tratamentului.

### **VI. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitățile: neurologie, medicină internă, reumatologie, neurologie pediatrică, pediatrie și genetică medicală.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Pompe se face trimestrial/semestrial de medicul curant al pacientului (medici din specialitățile menționate mai sus).

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 22 cod (A04AA55): DCI COMBINAȚII (NETUPITANTUM + PALONOSETRONUM)**

### **I. Indicație terapeutică:**

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină

### **II. Stadializarea afecțiunii: EMESIS-UL**

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

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

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

### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 și periodicitate)**

- parametrii clinici:
  - răspuns complet (fără emeză și fără medicație de urgență)
  - control complet (răspuns complet și nu mai mult de greață ușoară)
  - fără greață (conform Scala Likert)
- parametrii paraclinici: În timpul tratamentului cu palonosetron/netupitant nu s-au înregistrat modificări ale testelor de laborator, semnelor vitale și EKG
- periodicitate: respectă periodicitatea chimioterapiei instituite



## **VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Reacții adverse severe - nu este cazul
- Comorbidități - nu este cazul
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicație antiemetică la pacienții care prezintă emeză refractară la tratament și necesită medicație de urgență

## **VII. Reluare tratament (condiții) - NA**

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitățile oncologie medicală și oncologie hematologică.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC**

### **I. Indicații**

Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

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

### **III. Doze și mod de administrare**

**Doze:** Degludec este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferință în același moment al zilei. Potența analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unități (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internațională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.

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

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

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

- Pentru Degludec 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 și 80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.

**Flexibilitatea** în alegerea momentului de administrare a dozei.

Pentru situațiile în care administrarea în același 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 injecții. Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al dozei zilnice.

### **Inițierea tratamentului.**

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.
- La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asocieră cu insulina prandială și 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 și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

**a. Pacienți cu diabet zaharat de tip 2.** Pentru pacienții 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 unități/ml) cu Tresiba

#### **b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.**

Pentru pacienții 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 funcție de răspunsul glicemic.

#### **Combinații terapeutice**

#### **Utilizarea Degludec în asociere cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2.**

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

#### **Grupuri speciale de pacienți**

**Pacienți vârstnici** (cu vârsta  $\geq 65$  ani) Degludec poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale. Insuficiență renală și hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

#### **Mod de administrare**

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injecție trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unități/ml eliberează 1 - 80 unități 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 absorbția.
- Degludec **nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei**.

#### **V. Contraindicații**

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

#### **VI. Precauții, atenționări**

##### **Precauții speciale pentru utilizare.**

**a. Hipoglicemie.** Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie. Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Pacienții la care controlul glicemiei este net îmbunătățit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie sfătuiți cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obișnuite de avertizare pot să dispară.

##### **b. Creșterea/Scăderea necesarului de insulină.**

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și afecțiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.

Afecțiunile 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 situații de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acțiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienții care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie și, potențial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, 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, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial 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 și poate duce la necesitatea schimbării dozei.

**d. Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină.** Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

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

**f. Evitarea erorilor de medicație.** Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență 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, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

#### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.**

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

- Medicamente antidiabetice orale, agoniștii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și 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 și alăptarea.**

**a. Sarcina.** Utilizarea Tresiba la gravide cu diabet zaharat a fost investigată într-un studiu. O cantitate moderată de date din studii clinice și de după punerea pe piață 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 diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și 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 și monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în trimestrele al doilea și al treilea. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemiei și ajustarea dozei de insulină în funcție de persoană.

**b. Alăptarea.** Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaște dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

**c. Fertilitatea.** Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

#### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.**

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție 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 circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

#### **Reacții adverse**

**Hipoglicemia** este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1). Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

Tabel 1 - Reacții adverse la utilizarea insulinei Degludec

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Tip | Frecvență |
|--------------------------------------------|-----|-----------|
|--------------------------------------------|-----|-----------|

|                                                          |                                                         |                                       |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Hipersensibilitate, Urticarie                           | Rare                                  |
| Tulburări metabolice și de nutriție                      | Hipoglicemie                                            | Foarte frecvente                      |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Lipodistrofie                                           | Mai puțin frecvente                   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacții la nivelul locului de administrare<br>Frecvente | Edem periferic<br>Mai puțin frecvente |

**Tulburări ale sistemului imunitar.** La preparatele de insulină pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienți pot pune viața în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii și a buzelor, diaree, greață, fatigabilitate și prurit) și urticarie.

**Lipodistrofie.** Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injectiei. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injectare în cadrul aceleiași regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacții.

**Reacții la nivelul locului de administrare.** La pacienții tratați cu Degludec au apărut reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală și tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Raportarea reacțiilor 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, totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primește o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin 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 conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet sau medici desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 24 cod (A10AE54): DCI COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)**

### **I. Indicație:**

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul

glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului 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:**

COMBINAȚII (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 adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

### **Doze și mod de administrare**

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

- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

Diferențierea între concentrațiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului)

- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 și 40 unități insulină glargin, în combinație cu 5 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)

- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 și 60 unități insulină glargin, în combinație cu 10 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare.

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

### **Doza inițială**

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 și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și, recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 μg:

| <b>Tratament anterior</b>                                                                                    |                                                                  |                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Tratament antidiabetic oral (pacienți netratați cu insulină) sau cu un agonist al receptorului GLP-1)</b> | <b>Insulină glargin (100 unități/ml)**) ≥ 20 și ≤ 30 unități</b> | <b>Insulină glargin (100 unități/ml)**) ≥ 30 și ≤ 60 unități</b> |

|                                                   |                                                      |                                         |                                          |                                          |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)</b> | <b>Stiloul injector (pen-ul)<br/>Suliqua (10-40)</b> | 10 trepte de dozare (10 unități/5 µg)*) | 20 trepte de dozare (20 unități/10 µg)*) |                                          |
|                                                   | <b>Stiloul injector (pen-ul)<br/>Suliqua (30-60)</b> |                                         |                                          | 30 trepte de dozare (30 unități/10 µg)*) |

\*) unități insulină glargin (100 unități/ml)/µg lixisenatidă

\*\*) Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).
- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 µg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

### Ajustarea dozei

Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabilește 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 condiții de repaus.

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

Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (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) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).
- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (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 COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

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

### Atenționări speciale:

#### 1. Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

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

Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

## 2. Insuficiență renală

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

## 3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

4. Copii și adolescenți COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

## III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țăintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

## IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## V. Precauții

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

### 1. Hipoglicemie

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

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătățire a sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida și/sau insulina în asociere cu o



sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție 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 apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

## **3. Afecțiuni gastro-intestinale severe**

Utilizarea agoniştilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienți.

## **4. Insuficiență renală severă**

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

## **5. Medicamente administrate concomitent~.**

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție 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:**

Pacienții tratați cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

## **7. Formare de anticorpi**

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

## **Evitarea erorilor de medicație**

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentrații de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă și înlocuirea din greșeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze

niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

#### **Grupe de pacienți neinvestigate**

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

#### **Reacții adverse**

a. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastrointestinale.

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucișată la insulina umană. Incidența 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 siguranței sau eficacității.

d. Reacții la nivelul locului de injectare.~ Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării.

Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinații (insuline glargine + lixisenatidum)

#### **VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

#### **VIII. Prescriptori:**

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripția medicală trebuie să menționeze intervalul de doze și concentrația stiloului injector (pen-ului) preumplut combinații (insuline glargine + lixisenatidum), precum și numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 25, cod (A10BD07): DCI COMBINAȚII (SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Combinăția (sitagliptina + metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.

- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree - terapie triplă

- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$  - terapie triplă

- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat - terapie triplă

## **II. Doze și mod de administrare**

Doza tratamentului antihiperglicemic cu Combinăția (sitagliptină+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

## **III. Monitorizarea tratamentului:**

- a. de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

- b. clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

- c. prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA<sub>1c</sub> la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

## **IV. Contraindicații**

Combinăția (sitagliptina + metformin) este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

- 2. Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

- 3. Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26, cod (A10BD08): DCI COMBINAȚII**  
**(VILDAGLIPTIN + METFORMIN)**

**I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

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

1. nu pot obține un control glicemic suficient la doza maximă tolerată de metformina administrată oral în monoterapie sau care sunt tratați deja cu o asociere de vildagliptin și metformina sub o formă de comprimate separate
2. în combinație cu o sulfoniluree (și anume terapie în combinație triplă) ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice la pacienții controlați necorespunzător cu metformina și o sulfoniluree.
3. în terapie în combinație triplă cu insulina ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții la care utilizarea insulinei în doza stabilă asociată cu metformina administrată în monoterapie nu asigură un control glicemic adecvat.

**II. Doze și mod de administrare**

Adulți cu funcție renală normală (RFG > 90 ml/min)

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

- Pentru pacienții controlați necorespunzător sub tratament cu doza maximă tolerată de metformină în monoterapie:

- Doza inițială de combinație (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 pacienții care trec de la administrarea concomitentă de vildagliptin și metformin sub formă de comprimate separate:

- Administrarea combinației (Vildagliptin + Metformin) trebuie inițiată cu doza de vildagliptin și metformină deja administrată.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre metformină și o sulfoniluree:

- Dozele de combinație (Vildagliptin + Metformin) trebuie să asigure vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (100 mg doză zilnică totală) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. Atunci când combinația (Vildagliptin + Metformin) se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

- Pentru pacienții controlați necorespunzător cu combinația dintre insulină și doza maximă tolerată de metformină:

- Doza de combinație (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 pacienți

Vârstnici ( $\geq 65$  ani)

Deoarece metformina se excretă pe cale renală, iar pacienții în vârstă au tendința de a avea funcția renală diminuată, pacienților în vârstă care utilizează combinația (Vildagliptin + Metformin) trebuie să li se monitorizeze periodic funcția renală.

#### Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3 - 6 luni. Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2 - 3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată din combinația (Vildagliptin + Metformin), în locul combinației 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 funcției renale. |                                                                                                  |                                    |
| 45 - 59                                                                             | Doza maximă zilnică este de 2000 mg<br>Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.  | Doza zilnică maximă este de 50 mg. |
| 30 - 44                                                                             | Doza maximă zilnică este de 1000 mg.<br>Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă. |                                    |
| < 30                                                                                | Metformina este contraindicată                                                                   |                                    |

#### Insuficiență hepatică

Combinația (Vildagliptin + Metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) > 3 x limita superioară a valorii normale (LSVN)

#### Copii și adolescenți

Combinația (Vildagliptin+Metformin) nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (< 18 ani). Siguranța și eficacitatea combinației (Vildagliptin+Metformin) la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

#### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
  - deshidratare,

- infecție severă,
  - șoc,
  - administrare intravasculară de substanțe de contrast iodate
- Boală acută sau cronică care poate provoca hipoxie tisulară, cum este:
- insuficiența cardiacă sau respiratorie,
  - infarctul miocardic recent,
  - șocul.
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație alcoolică acută, alcoolism
- Sarcină, Alăptare.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **Generalități**

Combinția vildagliptină + metformina nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină și nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

### **Acidoză lactică**

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

**Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală** (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică.

Pacienții și/sau aparținătorii sau rudele acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică.

### **Administrarea de substanțe de contrast iodate**

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### **Funcția renală**

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală. Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv cei cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3 x LSVN nu trebuie tratați cu combinația vildagliptină + metformină.

### **Monitorizarea enzimelor hepatice**

Testele funcției hepatice (TFH) trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu combinația vildagliptină + metformină pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu combinația vildagliptină + metformină funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin frecvente TFH până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN

sau mai mare sau la pacienții care dezvoltă semne sugestive de disfuncție hepatică, se întrerupe tratamentul.

#### **Boli cutanate**

Se recomandă monitorizarea bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerarea.

#### **Pancreatită acută**

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

#### **Intervenții chirurgicale**

Administrarea metforminei trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația vildagliptin + metformin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Schemele terapeutice** instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și conduc la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

**VIII. Prescriptori.** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27, cod (A10BD10): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) - concentrația 2,5 mg/1000 mg**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Combinația (saxagliptina + metformin) este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinația de saxagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

#### **II. Doze și mod de administrare**

Doza din combinația (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 funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b. clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c. prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică, insuficiență renală

moderată și severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

**Pancreatită:** După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

**Insuficiență renală:** Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate în mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe an la pacienții ce au concentrații plasmatice ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici.

Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28, cod (A10BD15): DCI COMBINAȚII (DAPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM)**

#### **I. Indicații terapeutice**

Combinație Dapagliflozinum + Metforminum este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice.

#### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

- la pacienții insuficient controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în asociere cu alte medicamente, pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienții insuficient controlați cu metformin și aceste medicamente
- pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

La pacienții la care se recomandă inițial tratament cu Dapagliflozin + Metformin 5 mg/1000 mg și la care este necesară reducerea dozei de metformin datorită toleranței reduse la metformin 2000 mg/zi, se poate recomanda Dapagliflozin+Metformin 5 mg/850 mg.

#### **III. Doze și mod de administrare**

Administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum se recomandă pentru pacienții adulți, peste 18 ani cu diabet zaharat tip 2.

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

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Fiecare comprimat conține o doză fixă de dapagliflozin și metformin de 5 mg/850 mg sau 5 mg/1000 mg.



3.1 Pentru pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie, metformin în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat sau pentru pacienții tratați deja cu asocierea dapagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat trebuie să utilizeze o doză zilnică totală de Combinație 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 Combinația 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 pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin și metformin

Pacienții care trec de la comprimate separate de dapagliflozin (10 mg doza zilnică totală) și metformin la Combinația Dapagliflozinum + Metforminum trebuie să utilizeze aceleași doze zilnice de dapagliflozin și metformin pe care le utilizau deja, sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin.

### 3.3. Categoriile speciale de pacienți

#### A. Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția 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 crește riscul de acidoză lactică (vezi pct 4.4) trebuie revizuiți înainte de a se lua în considerare inițierea cu metformin la pacienții cu GFR < 60 ml/minut.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Combinație Dapagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

**Tabelul 1. Doze la pacienții cu insuficiență renală**

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

## B. Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică.

## C. Vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Deoarece metformin este eliminat parțial prin excreție renală și deoarece este foarte probabil ca pacienții vârstnici să aibă o funcție renală diminuată, acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienți odată cu creșterea în vârstă. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru a preveni acidoza lactică asociată cu administrarea metformin, mai ales la pacienții vârstnici. De asemenea, trebuie avut în vedere riscul de depleție volumică.

## IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## V. Contraindicații

Combinatia Dapagliflozinum + Metforminum este contraindicată la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Pre-comă diabetică;
- Insuficiență renală severă ( $\text{RFG} < 30 \text{ ml/min}$ );
- Condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale, precum:
  - Deshidratare.
  - Infecție severă.
  - Șoc;
- Afecțiune acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, precum:
  - Insuficiență cardiacă sau respiratorie.
  - Infarct miocardic recent.
  - Insuficiență hepatică;
  - Intoxicație acută cu alcool etilic, etilism.

## VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

6.1 Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți 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 Combinației Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea medicului.

### 6.3 Funcția renală

Eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții  $\text{RFG} < 45 \text{ ml/minut}$  și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă.

Monitorizarea funcției renale

Funcția renală trebuie evaluată:

- Înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea.
- Metformin este contraindicat la pacienții cu  $\text{RFG} < 30 \text{ ml/min}$  și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală.

### 6.4 Utilizare la pacienți cu risc de depleție volemică, și/sau hipotensiune arterială

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

În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) și a electroliților. Întreruperea temporară a tratamentului cu acest medicament se recomandă la pacienții care dezvoltă depleție volemică până la corectarea acesteia.

#### 6.5 Cetoacidoza diabetică

Riscul cetoacidozei diabetice trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

#### 6.6 Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

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

#### 6.7 Infecții ale tractului urinar

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

#### 6.8 Vârstnici ( $\geq 65$ ani)

Pacienții vârstnici pot prezenta un risc mai mare de apariție a depleției volemice și sunt mai susceptibili de a fi tratați cu diuretice.

#### 6.9 Amputații ale membrelor inferioare

Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

#### 6.10 Intervenție chirurgicală

Administrarea Combinației Dapagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția că funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 29, cod (A10BD21): DCI COMBINAȚII  
(SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentrația 5 mg/10 mg**

## **I. Criterii de includere în tratamentul specific**

Combinatia saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformin și/sau sulfoniluree (SU) și unul din monocomponentele combinației (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja tratați cu combinația liberă de dapagliflozin și saxagliptin.

## **II. Doze și 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 și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:**

- a. de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b. clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c. prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

## **IV. Contraindicații**

Combinatia saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **Generale**

Combinatia saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți 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.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

### **Monitorizarea funcției renale**

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

- Înainte de inițierea acestui medicament și apoi cel puțin o dată pe an
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic.
- În cazul pacienților cu funcție renală redusă aproape de insuficiență renală moderată, cel puțin de 2 - 4 ori pe an. Tratamentul cu această combinație - saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie inițiat la pacienți cu o rată a filtrării glomerulare (RFG),  $RFG < 60$  ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent  $< 45$  ml/minut.
- Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, combinația - saxagliptin și dapagliflozin, crește diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale. Nu se recomandă

utilizarea acestui medicament la pacienți cu risc de depleție volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleție volemică, de exemplu, din cauza unei afecțiuni acute (cum sunt afecțiuni acute gastrointestinale cu greață, vărsături sau diaree).

#### **Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică**

Combinația - saxagliptin și dapagliflozin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă

#### **Cetoacidoza diabetică**

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația saxagliptin și dapagliflozin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 30, cod (A10BH02): DCI** **VILDAGLIPTINUM**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

VILDAGLIPTINUM este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. Ca dublă terapie în asociere cu metformin, atunci când monoterapia cu metformin, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,

2. Ca dublă terapie în asociere cu o sulfoniluree, pentru pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree, și pentru care tratamentul cu metformina este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,

3. Ca triplă terapie în asociere cu o sulfoniluree și metformina - când exercițiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

#### **II. Doze și mod de administrare**

În condițiile asocierii cu Metformina: doza recomandată de Vildagliptin este de 100 mg administrată de două ori pe zi: 50 mg dimineața și 50 mg seara.

În condițiile asocierii cu o sulfoniluree doza este de 50 mg/zi administrată dimineața.

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

În cazul în care se omite o doză de Vildagliptin, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Vildagliptin poate fi administrat împreună cu sau fără alimente

Informații suplimentare privind populațiile speciale

**Vârșnici (≥ 65 ani)**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici

#### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență 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

#### **Insuficiență hepatică**

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

#### **III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei** se realizează după cum urmează:

- a. de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b. clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c. prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Insuficiență hepatică**

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

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Vildagliptin pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Vildagliptin funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorilor crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3 x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Vildagliptin.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Vildagliptin.

După renunțarea la tratamentul cu Vildagliptin și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Vildagliptin nu trebuie reinițiat.

##### **Insuficiență cardiacă**

Nu există experiență privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

##### **Pancreatită acută**

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați 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 atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

##### **Hipoglicemie**

La pacienții cărora li se administrează vildagliptină în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

#### **Boli cutanate**

Au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative.

Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulcerația.

#### **Generale**

Vildagliptin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA.

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu vildagliptin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 31, cod (A10BH03): DCI SAXAGLIPTINUM**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați 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 și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie orală triplă, în asociere cu metformin și o sulfoniluree atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

3. în terapie combinată, în asociere cu insulină și metformin, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

#### **II. Doze și 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 funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;

b. clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

c. prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Generale**

Saxagliptina nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

##### **Pancreatită.**

**Insuficiență renală.** Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

**Insuficiență hepatică.** Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**VI. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VII. Prescriptori.** Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 32, cod (A10BJ01): DCI EXENATIDUM**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, cu vârsta de 18 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doză maximă tolerată în monoterapie sau în asociere

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni.

2. în terapia triplă:

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați 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 și/sau pioglitazonă la adulții peste 18 ani, la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

#### **II. Doze și mod de administrare**



Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi inițiat:

- Cu 5 µg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 µg BID pentru formă cu administrare zilnică pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.
- sau, în funcție 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 dimineață și 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 injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

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

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

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

#### **1. Monitorizarea tratamentului:**

- de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică sau reacții la locul administrării, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic, prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țăntelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

### **V. Precauții**

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

2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM

3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți 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 comparație 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 funcție de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

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

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

#### **VI. Reacții adverse**

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDUM.

#### **VII. Întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori: inițierea se face de către** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 33, cod (A10BJ02): DCI LIRAGLUTIDUM**

#### **I. Indicații**

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

#### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

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

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

#### **III. Doze și mod de administrare**

##### **1. Doze**

**A. Inițierea.** Pentru îmbunătățirea tolerabilității gastro-intestinale, doza inițială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să necesite o creștere 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 combinația metformină și tiazolidindionă. Dozele uzuale de metformină și 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 apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei în vederea ajustării dozei de Liraglutid. Cu toate acestea, dacă Liraglutid este asociat inițial 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 și insulină, caz în care se va lua în considerare reducerea dozei de insulină și monitorizarea glicemiei pentru reducerea riscului de hipoglicemii.

Pentru combinația metformină și insulină, se aplică următoarea schemă de tratament pacienților insuficient controlați cu metformin și insulină, care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru utilizarea unei sulfamide hipoglicemizante sau la care a fost înregistrat eșecul terapiei cu: insulină + metformin + sulfamidă hipoglicemizantă: administrarea unei doze inițiale de 0,6 mg/zi timp de 7 zile, urmată de administrarea unei doze de 1,2 mg

#### **La Grupe speciale de pacienți**

- Pacienți vârstnici (> 65 de ani)

- Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, medie sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență terapeutică la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și prin urmare liraglutid nu este indicat la aceste grupe de pacienți. - Pacienți cu insuficiență hepatică

- La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau medie nu este necesară ajustarea dozei.

Utilizarea Liraglutid nu este recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

- Copii și adolescenți

La adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și 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 și poate fi injectat subcutanat în abdomen, în coapsă sau în regiunea deltoidiană. Locul și momentul injectării pot fi modificate fără a fi necesară ajustarea dozei. Cu toate acestea, este de preferat ca Liraglutid să fie injectat în același moment al zilei, după ce s-a ales cel mai potrivit moment posibil.

## **IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

## **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (fosfat disodic dihidrat Propilenglicol, fenol, apă pentru preparate injectabile)

- Liraglutidum nu trebuie utilizat la pacienții 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 pacienții insulino-dependenți

- Nu există experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, de aceea, liraglutid nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți. Experiența privind utilizarea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică este limitată. Utilizarea liraglutid nu este recomandată la acești pacienți deoarece este asociată cu reacții adverse gastrointestinale tranzitorii care includ greață, vărsături și diaree, Pancreatita acută: Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonistilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați 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: Reacțiile adverse tiroidiene, cum este gușa, au fost raportate în studiile clinice și în mod special la pacienții cu afecțiuni tiroidiene pre-existente. De aceea, liraglutid trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți.

- Hipoglicemia: Pacienții 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 pacienții tratați cu liraglutid au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu liraglutidum trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și pentru a lua măsuri de precauție că să evite pierderea de lichide.

#### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

**A.** Ușoară încetinire a golirii stomacului datorată liraglutid poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției, relevantă clinic și, de aceea, nu este necesară ajustarea dozei. Câțiva pacienți tratați cu liraglutid au raportat cel puțin un episod de diaree severă. Diareea poate afecta absorbția medicamentelor administrate concomitent, pe cale orală.

**B.** Warfarina și alți derivați cumarinici. Este necesară monitorizarea frecvență a INR după inițierea tratamentului cu liraglutid la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici.

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

#### **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Liraglutid nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în locul acestuia fiind recomandată utilizarea insulinei. Dacă o pacientă intenționează 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 fertilității.

#### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Liraglutid nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie informați despre măsurile de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, mai ales dacă Liraglutid se utilizează în asociere cu o sulfoniluree.

### Reacții adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la Liraglutid.

Categoriile de frecvență sunt definite ca fiind: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate la utilizarea Liraglutid

| Aparate<br>sisteme și<br>organe           | Foarte<br>frecvente | Frecvente                                                                                                                                                                                                  | Mai puțin<br>frecvente             | Rare                      | Foarte rare                                             |
|-------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------|
| Infecții și<br>infestări                  |                     | Rinofaringită<br>Bronșită                                                                                                                                                                                  |                                    |                           |                                                         |
| Tulburări ale<br>sistemului<br>imunitar   |                     |                                                                                                                                                                                                            | Reacții<br>anafilactice            |                           |                                                         |
| Tulburări<br>metabolice și de<br>nutriție |                     | Hipoglicemie<br>Anorexie<br>Scăderea apetitului<br>alimentar                                                                                                                                               | Deshidratare                       |                           |                                                         |
| Tulburări ale<br>sistemului<br>nervos     |                     | Cefalee<br>Amețeli                                                                                                                                                                                         |                                    |                           |                                                         |
| Tulburări<br>cardiace                     |                     | Creșterea frecvenței<br>cardiace                                                                                                                                                                           |                                    |                           |                                                         |
| Tulburări<br>gastrointestinale            | Greață<br>Diaree    | Vărsături<br>Dispepsie<br>Durere în abdomenul<br>superior<br>Constipație<br>Gastrită<br>Flatulență<br>Distensie abdominală<br>Boală de reflux<br>gastroesofagian<br>Disconfort abdominal<br>Dureri dentare | Evacuare<br>gastrică<br>întârziată | Obstrucție<br>intestinală | Pancreatită<br>(incluzând<br>pancreatita<br>necrozantă) |
| Tulburări<br>hepatobiliare                |                     |                                                                                                                                                                                                            | Litiază biliară<br>Colecistită     |                           |                                                         |
| Afecțiuni<br>cutanate și ale              |                     | Erupție cutanată tranzitorie                                                                                                                                                                               | Urticarie<br>Prurit                |                           |                                                         |

|                                                          |  |                                                                       |                                                        |       |  |
|----------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------|--|
| țesutului subcutanat                                     |  |                                                                       |                                                        |       |  |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   |  |                                                                       | Afectarea funcției renale<br>Insuficiență renală acută |       |  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare |  | Oboseală<br>Reacții la locul de injectare                             |                                                        | Febră |  |
| Investigații diagnostice                                 |  | Valori crescute ale lipazemiei*)<br>Valori crescute ale amilazemiei*) |                                                        |       |  |

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

#### Hipoglicemia

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

#### Reacții adverse gastro-intestinale

Când liraglutid este administrat concomitent cu metformină/sulfoniluree, poate exista cel puțin un episod de greață și cel puțin un episod de diaree. Cele mai multe episoade au fost ușoare sau moderate și au fost dependente de doză; frecvența și severitatea acestora au scăzut odată cu continuarea tratamentului.

Pacienții cu vârsta > 70 de ani pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

Pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată (clearance al creatininei 60 - 90 ml/min și respectiv 30 - 59 ml/min.) pot prezenta mai multe reacții adverse gastro-intestinale atunci când sunt tratați cu liraglutid.

#### Reacții adverse la nivelul locului de injectare

Prurit, edem ușor, erupție la locul de injectare; aceste reacții au fost ușoare.

Pancreatită. Au fost semnalate cazuri foarte rare de pancreatită.

Reacții alergice: Reacții alergice inclusiv urticarie, erupție cutanată tranzitorie și prurit au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață a Liraglutidului. Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul au fost raportate în urma utilizării după punerea pe piață 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 greață severă, vărsături și diaree dar nu și hipoglicemie severă.

În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 34 cod (A10BJ05): DCI DULAGLUTIDUM**

### **I. Indicație:**

*Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de: terapie combinată cu alte medicamente hipoglicemizante: metformin, sulfoniluree, pioglitazona, insulina, inclusiv iSGLT2 când acestea, împreună cu dieta și exercițiile 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 pacienții necontrolați sub terapia anterioară,*

#### *2. Triplă terapie:*

*a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și o sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*

*b. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și pioglitazona la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*

*c. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și iSGLT2 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*

*d. Dulaglutid în asociere cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*

### **III. Doze și mod de administrare**

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

*În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, cum sunt pacienți cu vârstă > 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială. 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 și/sau pioglitazona, poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/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 și/sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) poate fi continuată administrarea dozei utilizate de metformin și/sau inhibitor al co-transportorului 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.*

### **Pacienți vârstnici**

*Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vârstă > 75 de ani este foarte limitată iar la aceștia doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.*

### ***Insuficiență renală***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară estimată  $< 90$  și  $> 15$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Experiența terapeutică provenită de la pacienții cu boală renală în stadiu terminal ( $< 15$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) este extrem de limitată, prin urmare nu se recomandă utilizarea dulaglutidei la această categorie de pacienți.*

### ***Insuficiență hepatică***

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.*

### ***IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice***

*1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.*

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

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii Țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.*

### ***V. Contraindicații***

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*

### ***VI. Atenționări și precauții speciale***

*Dulaglutid nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastrointestinale.*

*Acest aspect trebuie avut în vedere în tratamentul pacienților cu insuficiență renală deoarece aceste evenimente (greață, vărsături, și/sau diaree), pot provoca deshidratare, care ar putea duce la rândul său la deteriorarea funcției renale.*

*Nu a fost studiat tratamentul cu dulaglutid la pacienți cu afecțiuni gastrointestinale severe, inclusiv gastropareză severă, de aceea nu este recomandat la acești pacienți.*

### ***Pancreatită acută***

*Utilizarea agoniştilor receptorilor pentru GLP-1 s-a asociat cu riscul de apariție a pancreatitei acute.*

*Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează prezența 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 și simptome sugestive pentru pancreatita acută lipsesc, numai depistarea valorilor mari ale enzimelor pancreatice nu este un factor predictiv pentru prezența acesteia.*

### ***Hipoglicemie***

*Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.*



**VIII. Prescriptori:** inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM**

**I. Indicații și criterii de includere în tratamentul specific:**

**I.1 DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă**

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat, după cum urmează:

- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + sulfoniluree
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutică 1 și 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/săptămână semaglutidum ulterior

**I.2 DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate**

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic și/sau pentru tratamentul comorbidităților asociate diabetului zaharat, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice:

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

**Mențiuni de translație a tratamentului între Semaglutidum oral și Semaglutidum injectabil subcutanat.**

Administrarea orală de Semaglutidă 9 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 și forma injectabilă.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum oral 9 mg/zi pot fi translați pe Semaglutidum 0,5 mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână; aceștia pot începe tratamentul injectabil după ultimă doză administrată de Semaglutidum oral.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum 0,5 mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână, pot fi translați pe Semaglutidum oral concentrație 4 mg sau 9 mg/zi; aceștia pot începe tratamentul cu Semaglutidum oral la 7 zile sau mai mult după ultimă doză de Semaglutidum injectabil.

*Pacienții tratați cu semaglutidă orală trebuie să fie informați și consiliați despre schimbările cu privire la formulare și doză, atunci când mai multe formulări există pe piață, ce ar putea duce la supradozare și creșterea riscului de reacții adverse. Tranziția dozelor de semaglutidă orală se face conform tabelului de mai jos pe baza bioechivalenței:*

| <i>Formulare inițială (prima generație Semaglutidum - comprimat oval)</i> | <i>Formulare secundară (a doua generație Semaglutidum - comprimat rotund)</i> |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>3 mg (doză inițiere)</i>                                               | <i>1,5 mg (doză inițiere)</i>                                                 |
| <i>7 mg (doză întreținere)</i>                                            | <i>4 mg (doză întreținere)</i>                                                |
| <i>14 mg (doză întreținere)</i>                                           | <i>9 mg (doză întreținere)</i>                                                |

#### *Doze și mod de administrare*

##### *DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă*

##### *Doze*

*Doza inițială 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 întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.*

*Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin și/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 apariției hipoglicemiei.*

*Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se inițiază 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 apariției hipoglicemiei.*

##### *Doză omisă*

*Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, 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 brațelor. 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 puțin 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 inițială este de 1,5 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 4 mg, administrată o dată pe zi. După cel*

*puțin o lună de tratament cu o doză de 4 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 9 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.*

*Doza maximă recomandată zilnic este de 9 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 4 mg pentru a obține efectul dozei de 9 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.*

*Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/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 apariției hipoglicemiei.*

*Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și 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 renunțe 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, dimineața, și trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, dizolvate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.*

*Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute, absorbția de semaglutidă scade.*

## **II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

*1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, și anume medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte și în baza parametrilor clinici și paraclinici. Eficiența terapiei trebuie probată clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.*

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

*3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii Țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.*

## **III. Contraindicații**

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*

#### ***IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare***

*Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1*

*Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA și, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la acești pacienți.*

*Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică*

##### ***Efecte gastrointestinale***

*Utilizarea agonistilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală. Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea pierderii de lichide.*

##### ***Pancreatită acută***

*Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonistilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.*

##### ***Hipoglicemie***

*Pacienții tratați 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 inițierea tratamentului cu semaglutidum.*

##### ***Retinopatie diabetică***

*La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidum la pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.*

##### ***Conținutul de sodiu***

##### ***DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă***

*Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conține sodiu".*

##### ***DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate***

*Acest medicament conține 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 pacienți***

##### ***Vârstnici***

*Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârstă  $\geq 75$  de ani este limitată.*

##### ***Insuficiență renală***

*La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență renală severă este*

*limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.*

#### *Insuficiență hepatică*

*La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidum.*

#### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea semaglutidum la copii și adolescenți 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.*

**VI. Prescriptori:** *inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face pentru formele farmaceutice cu administrare injectabilă și/sau orală și de către medici desemnați sau medicii de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, conform prevederilor legale în vigoare în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM**

### **I. Indicație:**

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta și exercițiul fizic ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței 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 intoleranței sau a contraindicației.

#### **2. Dublă terapie:**

- a. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- b. Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- c. Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- d. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

e. Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

#### **3. Triplă terapie:**

Empagliflozinum cu Metformin și Sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.  
Empagliflozinum cu Metformin și inhibitori ai DPP4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin și agoniști ai receptorului de GLP1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

**Criterii de excludere:**

- DZ tip I
- Vârsta  $\geq 85$  de ani
- Vârsta sub 18 ani
- pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienți cărora li se efectuează dializă
- Pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

**III. Doze și mod de administrare**

Doza inițială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă  $eRFG \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și 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 pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

**V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**VI. Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți**

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2 (SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

2. Insuficiență renală\*)

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu  $eRFG \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr  $\geq 60$  ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceștia. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2,



administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFG de 20 ml/minut.

---

\*) Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

### 3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți.

### 4. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

### 5. Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența cetoacidozei, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor.

Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

## VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM**

### I. Indicații:

Dapagliflozina este indicată la pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, în asocieră cu dietă și programul de exerciții fizice.

### II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței
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 pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

b. Triplă terapie:

- Dapagliflozinum cu Metformin și sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu metformin și inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

### **III. Doze și mod de administrare.**

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemizante menționate anterior iar la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă se recomandă aceeași 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 competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### **V. Contraindicații.**

Dapagliflozin este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiența renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rată de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi inițiată la pacienții cu RFG  $\geq$  25 ml/minut. Datorită experienței limitate, inițierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) < 45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.
- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Insuficiența hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea dozei inițiale de 5 mg și în funcție de toleranță, se poate ajusta la 10 mg.



- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum și se instituie tratamentul specific acesteia.

#### **VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

#### **VIII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 38, cod (A10BX10): DCI LIXISENATIDUM**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

A. Lixisenatida este indicată la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată;

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni.

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați 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 și/sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

#### **II. Doze și mod de administrare**

##### **Doze**

Doza inițială: schema de tratament se începe cu o doză de 10 µg Lixisenatida, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.

Doza de întreținere: în ziua 15, se începe administrarea unei doze fixe de întreținere a 20 µg Lixisenatida, o dată pe zi. Lixisenatida 20 µg soluție injectabilă este disponibil pentru doza de întreținere.

Mod de administrare: Lixisenatida se administrează o dată pe zi, în timpul orei de dinaintea oricărei mese a zilei. Este preferabil ca injecția prandială de Lixisenatida să se administreze înainte de aceeași 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 și 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 brațului.

Lixisenatida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

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

b) clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;

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

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială și a HbA1c.

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic - valorile glicemiei bazale, postprandiale și HbA1C% și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse. La rezultate similare (în termenii țințelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

### **IV. Contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. LIXISENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Pancreatită acută

Utilizarea agonștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 -GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați 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 prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

2. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agonștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Lixisenatida nu a fost studiată la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea lixisenatidei la această grupă de pacienți.

3. Insuficiență renală

Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă clearance-ul creatininei sub 30 ml/min sau cu boală renală în stadiu terminal.

#### 4. Hipoglicemie

Pacienții tratați 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 și o sulfoniluree- împreună, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

#### 5. Asocieri cu alte medicamente

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Lixisenatidă trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust.

6. Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii Lixisenatida nu a fost studiată în asociere cu inhibitori ai dipeptidilpeptidazei 4 (DPP- 4).

#### 7. Deshidratare

Pacienții tratați cu lixisenatidă trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

#### 8. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă lixisenatida nu este recomandată dacă nu se utilizează măsuri de contracepție.

##### Sarcina

Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. În locul acesteia se recomandă utilizarea insulinei. Tratamentul cu lixisenatidă trebuie întrerupt dacă o pacientă dorește să rămână gravidă sau dacă rămâne gravidă.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lixisenatida se excretă în laptele uman. Lixisenatida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe asupra fertilității.

9. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului LIXISENATIDA, deoarece lixisenatida este eliminată în principal pe cale renală; nu se anticipează ca afectarea funcției hepatice să influențeze farmacocinetica lixisenatidei.

10. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

#### 11. Hipoglicemia

### **VI. Reacții adverse**

#### 1. Hipoglicemie

#### 2. Tulburări gastro-intestinale

#### 3. Reacții la nivelul locului de injectare

4. Reacții alergice. Cele mai multe dintre aceste reacții adverse raportate (cum sunt reacțiile anafilactice, angioedemul și urticaria) au fost ușoare în severitate.

5. Frecvența cardiacă. A fost observată o creștere tranzitorie a frecvenței cardiace după administrarea a 20 µg lixisenatidă. La pacienții tratați cu lixisenatidă au fost raportate aritmii cardiace, în special tahicardie și palpitații.

#### Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie inițiat un tratament de susținere adecvat, în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului (creștere a incidenței 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 funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face și de către medici desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicul de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 39, cod (A16AB03): DCI AGALSIDASUM ALFA**

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, atât la bărbați cât și la femei.

La originea bolii Fabry se află mutațiile 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 și lyso-Gb3. Astfel, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de glicosfingolipide în organe și țesuturi, și apariția 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 ușoare (mai frecvente la femei heterozigote) la forme severe (în special la bărbații hemizigoți). Prin urmare, prezentarea clinică este diferită de la caz la caz. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la insuficiența organelor afectate. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pun viața în pericol.

##### **1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);

- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;

- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;

- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;

- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij

- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;

- **Cutanate:** angiokeratoame, dishidroza, telangiectazii;

- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinieni, modificări vasculare retiniene;

- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

##### **2. Stabilirea diagnosticului de boală Fabry:**

- Diagnosticul este stabilit pe baza testării activității enzimatice, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala.

- Diagnosticul molecular se stabilește prin analiza ADN care permite identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A. La femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului se impune analiza ADN pentru identificarea mutațiilor la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

### **3. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry (anexa 1):**

- **Adulții și copii de sex masculin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasma și leucocite.

- **Adulții și copii de sex feminin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasma și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu agalsidasum alfa pacienții cu diagnostic confirmat de boală Fabry. Pacienții diagnosticați începând cu vârsta de 7 ani și eligibili pentru includerea în tratament pot iniția tratamentul cu agalsidasum alfa.

### **4. Indicațiile terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):**

Agalsidasum alfa este indicat pentru terapia de substituție enzimatică pe termen lung la pacienți cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficiență de alfa-galactosidază A).

### **5. Obiectivele terapiei cu Agalsidasum alfa în boala Fabry:**

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.

## **II. SCHEMA DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA LA PACIENȚII ADULȚI ȘI 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.

Soluția 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 aceiași linii intravenoase.

La **copii și adolescenți (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 și adolescenți (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 neașteptate privind siguranța.

Nu s-au efectuat studii la **pacienții cu vârsta peste 65 ani** și în prezent nu se pot face recomandări de dozaj la acești pacienți, deoarece nu s-a stabilit încă siguranța și eficacitatea tratamentului.

Durata tratamentului cu agalsidasum alfa este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

Imunogenicitatea

Nu s-a demonstrat că anticorpii la agalsidaza alfa ar fi asociați cu efecte clinice semnificative asupra siguranței (de exemplu reacții la perfuzie) sau a eficacității.

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

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu saperon farmacologic, Migalastat, pentru boala Fabry pot fi mutați pe tratamentul cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta, dacă opțiunea

medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu Migalastat conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

Pacienții care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation") și care au fost tratați cu Agalsidaza alfa (utilizând doza de 0,2 mg/kg o dată la două săptămâni) sau Agalsidaza beta saperon farmacologic pot fi mutați pe tratamentul cu Migalastat, pentru boala Fabry, dacă opțiunea 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 preferință medicului sau pacientului pentru terapie orală.

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENTUL CU AGALSIDASUM ALFA (anexa 1, anexa 2)**

1. Reacții adverse severe la medicament
2. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### **IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU AGALSIDASUM ALFA**

| Evaluare        | Obiective, criterii și mijloace                                                                                                     | Periodicitatea evaluării, Recomandări                                                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generală        | Date demografice<br>Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)<br>Pedigree-ul clinic | inițial<br>inițial<br>inițial<br>inițial, la fiecare 6 luni*)<br>inițial, actualizat la fiecare 6 luni                      |
| Renală          | Creatinină, uree serică                                                                                                             | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
|                 | Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random                                                            | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
|                 | Rata filtrării glomerulare (Clearance creatinina)                                                                                   | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
|                 | Dializă, transplant (da/nu)                                                                                                         | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială ECG, echocardiografie                                                                                           | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*) |
|                 | Monitorizare Holter, coronarografie                                                                                                 | Suspiciune aritmii, respectiv, angor                                                                                        |
|                 | Aritmii (da/nu)                                                                                                                     | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
|                 | Angor (da/nu)                                                                                                                       | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
|                 | Infarct miocardic (da/nu)                                                                                                           | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
|                 | Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)                                                                                            | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
|                 | Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)                                                                             | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |
| Neurologică     | Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)                                                                                       | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                  |
|                 | Toleranța la căldură/frig                                                                                                           | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                  |
|                 | Durere cronică/acută (da/nu), tratament                                                                                             | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                  |
|                 | Depresie (da/nu)                                                                                                                    | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                  |
|                 | Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)                                                                                         | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                |

|                                    |                                                                                        |                                                                                                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)<br>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)                                                  |
| ORL                                | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma                                         | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)                                                    |
| Gastroenterologică                 | Dureri abdominale, diaree (da/nu)                                                      | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                          |
| Dermatologică                      | Angiokeratoame (prezență, evoluție)                                                    | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                          |
| Respiratorie                       | Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)                                           | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                          |
|                                    | Fumat (da/nu)                                                                          | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                          |
|                                    | Spirometrie                                                                            | inițial, anual dacă este anormală,<br>dacă este normala la fiecare 24-36<br>luni                                    |
| Oftalmologică                      | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex.<br>biomicroscopic                                 | inițial, anual dacă există<br>tortuozități ale vaselor retiniene                                                    |
| Alte teste de<br>laborator         | Profil lipidic                                                                         | inițial, anual                                                                                                      |
|                                    | Profil trombofilie (proteina C, proteina S,<br>antitrombina III, etc.)                 | inițial, dacă este accesibil                                                                                        |
| Teste de laborator<br>specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-<br>agalsidasum beta                        | Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6<br>luni de la inițierea tratamentului<br>pentru ambele, dacă sunt<br>accesibile |
| Durere/calitatea<br>vieții         | Chestionar "Inventar sumar al durerii"                                                 | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                        |
|                                    | Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)                                                  | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                        |
|                                    | Chestionar PedsQL (copii)                                                              | Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                        |
| Efecte adverse ale<br>terapii      |                                                                                        | Monitorizare continuă                                                                                               |

**Notă:**

\*) Evaluare necesară la modificarea schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

**V. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ FABRY CARE NU BENEFICIAZĂ DE TRATAMENT CU AGALSIDASUM ALFA** se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul IV, dar cu periodicitate anuală.

**VI. MĂSURI TERAPEUTICE ADJUVANTE ȘI PREVENTIVE PENTRU CELE MAI IMPORTANTE MANIFESTĂRI ALE BOLII FABRY**

| Domeniu de patologie | Manifestări             | Tratament adjuvant și profilactic                                                                                                                          |
|----------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Renală               | Proteinurie             | Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină;<br>Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);                            |
|                      | Uremie                  |                                                                                                                                                            |
| Cardiovasculară      | Hipertensiune arterială | Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului;<br>Statine;<br>Cardiostimulare permanentă; |
|                      | Hiperlipidemie          |                                                                                                                                                            |

|                   |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | Bloc A-V de grad înalt,<br>bradicardie sau tahiaritmii severe<br>Stenoze coronariene semnificative<br>Insuficiență cardiacă severă          | PTCA sau by-pass aortocoronarian;<br><br>Transplant cardiac;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Neurologică       | Crize dureroase și acroparestezii<br><br>Profilaxia accidentelor<br>vasculocerebrale<br><br><br>Depresie, anxietate, abuz de<br>medicamente | Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care<br>provocă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;<br>Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35<br>ani;<br>Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele<br>după accident vasculocerebral ischemic sau atac<br>ischemic tranzitor.<br>Aport adecvat de vit. B12, 6,C, folat.<br>Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei; |
| ORL               | Vertij<br>Hipoacuzie<br>Surditate                                                                                                           | Trimetobenzamidă, proclorperazină;<br>Protezare auditivă;<br>Implant cohlear;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Dermatologică     | Angiokeratoame                                                                                                                              | Terapie cu laser;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Respiratorie      |                                                                                                                                             | Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Gastrointestinală | Stază gastrică                                                                                                                              | Mese mici, fracționate; metoclopramid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetică medicală, neurologie și pediatrie.

## Anexa Nr. 1

### REFERAT DE JUSTIFICARE

**În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry**

#### - BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din .....

Număr dosar/

#### Pacient

Nume ..... Prenume .....

Data nașterii ..... CNP .....

Adresa .....

Telefon .....

Casa de Asigurări de Sănătate .....

#### Medic curant

Nume ..... Prenume ..... CNP .....

Parafa și semnătura .....

Specialitatea .....

Unitatea sanitară .....

#### 1. Solicitare:



|                                                                                                                                      |    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Inițială:                                                                                                                            | Da | Nu |
| În continuare:                                                                                                                       | Da | Nu |
| Doza de agalzidază alfa recomandată .....                                                                                            |    |    |
| <b>2. Date clinice</b>                                                                                                               |    |    |
| Talia ..... (cm)                                                                                                                     |    |    |
| Greutatea ..... (Kg)                                                                                                                 |    |    |
| Data debutului clinic .....                                                                                                          |    |    |
| Data confirmării diagnosticului .....                                                                                                |    |    |
| Metoda de diagnostic utilizată:                                                                                                      |    |    |
| - determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori ...../(valori de referință ale laboratorului ..... |    |    |
| Se anexează în copie buletinul de analiză)                                                                                           |    |    |
| - Analiza ADN: mutația identificată .....                                                                                            |    |    |
| Se anexează în copie buletinul de analiză)                                                                                           |    |    |
| <b>3. Evaluarea renală</b>                                                                                                           |    |    |
| Data .....                                                                                                                           |    |    |
| Creatinina serică .....                                                                                                              |    |    |
| Uree serică .....                                                                                                                    |    |    |
| Proteinurie .....                                                                                                                    |    |    |
| Creatininurie .....                                                                                                                  |    |    |
| Clearance creatininic .....                                                                                                          |    |    |
| Dializă                                                                                                                              | Da | Nu |
| Transplant renal                                                                                                                     | Da | Nu |
| <b>4. Evaluarea cardiovasculară</b>                                                                                                  |    |    |
| Data .....                                                                                                                           |    |    |
| Tensiunea arterială .....                                                                                                            |    |    |
| Cardiomiopatie hipertrofică                                                                                                          | Da | Nu |
| Aritmii                                                                                                                              | Da | Nu |
| Angor                                                                                                                                | Da | Nu |
| Infarct miocardic                                                                                                                    | Da | Nu |
| Insuficiență cardiacă congestivă                                                                                                     | Da | Nu |
| Electrocardiogramă                                                                                                                   | Da | Nu |
| Ecocardiografie                                                                                                                      | Da | Nu |
| Investigații/intervenții cardiace semnificative                                                                                      | Da | Nu |
| <b>5. Evaluarea neurologică</b>                                                                                                      |    |    |
| Data .....                                                                                                                           |    |    |
| Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) .....                                                                                  |    |    |
| Toleranța 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 |
| <b>6. Evaluare ORL</b>                                                                                                               |    |    |
| 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 (prezență, evoluție)

**9. Evaluare respiratorie**

Data .....

|                                |    |    |
|--------------------------------|----|----|
| Tuse                           | Da | Nu |
| Sindrom de obstrucție bronșică | Da | Nu |
| Spirometrie                    | Da | Nu |

**10. Evaluare oftalmologiei**

Data .....

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

**11. Durere/calitatea vieții (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 afecțiuni (în afară de boala Fabry) .....**

.....

**14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția 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 observații referitoare la tratament**

.....

## Semnătura și parafa medicului curant

### Anexa Nr. 2

## CONSIMȚĂMÂNT 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 și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Agalzidază alfa privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor 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 și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu Agalzidază alfa și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe 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 și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,

Semnătura,

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data ....."

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 40, cod (A16AB09): DCI IDURSULFASUM**

#### **I. Generalități**

##### **Definiție**

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

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

##### **Diagnostic**

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

## Diagnosticul clinic

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

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

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

### Manifestări clinice

- disfuncții respiratorii superioare și creșterea frecvenței infecțiilor respiratorii superioare;
- sindromul de apnee în somn este una din complicațiile destul de comune;
- interesarea structurilor osteoarticulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter și este caracterizată prin disostoza multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 și L2 cu apariția cifozei, creșterea diametrului antero-posterior al toracelui și subțierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian;
  - abdomen mărit ca urmare a hepatosplenomegaliei;
  - scăderea acuității auditive;
  - cardiomiopatie și boală valvulară;
  - neurologic:
    - două treimi din pacienți au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia și semnele clinice apar mai târziu cu disfuncții neurologice minime. La această categorie de pacienți dezvoltarea psihică și cognitivă este normală, putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare ca urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian și hidrocefaliei;
    - în formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare a depozitelor de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare.

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

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

| Organ/Regiune anatomică | Semne/Simptomatologie                                       | Prevalența (%) |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------|
| Regiunea capului        | Dismorfism facial, facies uscat, macrocefalie, hidrocefalie | 95             |
| ORL                     | Macroglosie                                                 | 70             |
|                         | Otită medie                                                 | 72             |
|                         | Scăderea auzului                                            | 67             |
|                         | Obstrucție nazală                                           | 34             |
|                         | Creșterea tonsilelor/adenoidelor                            | 68             |
| Cardiovascular          | Murmur cardiac                                              | 62             |
|                         | Boală valvulară                                             | 57             |
| Gastro-intestinal       | Hernie abdominală                                           | 78             |
|                         | Hepatosplenomegalie                                         | 89             |
| Osteoarticular          | Redoare articulară cu limitarea funcțională sau contractură | 84             |

|            |                                                 |    |
|------------|-------------------------------------------------|----|
|            | Cifoză/Scolioză                                 | 39 |
| Neurologic | Hidrocefalie                                    | 17 |
|            | Convulsii                                       | 18 |
|            | Dificultăți la înghițire                        | 27 |
|            | Sindrom de canal carpian                        | 25 |
|            | Dificultăți de efectuare a manevrelor de finețe | 33 |
|            | Hiperactivitate                                 | 31 |
|            | Tulburări cognitive                             | 37 |
|            | Tulburări comportamentale                       | 36 |

### **Diagnosticul biochimic**

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

### **Diagnosticul molecular**

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

## **II. Tratament**

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

### **III. Criterii de includere în tratament:**

Pacienți de sex masculin, dar și feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deși toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra și la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranță și un raport beneficiu-risc similar cu al pacienților peste 5 ani.

### **IV. Criterii de excludere din tratament**

Contraindicații absolute:

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, dacă hipersensibilitatea nu este controlată;

- istoric de reacții anafilactice/anafilactoide.

Contraindicații relative - administrarea se face după stabilizare și control:

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

### **Atenționări speciale**

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

#### **V. Doze**

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

#### **VI. Monitorizarea tratamentului**

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

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

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

#### **VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului**

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

#### **VIII. Prescriptori:**

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

#### **NOTĂ:**

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

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 41, cod (A16AB10): DCI VELAGLUCERASE ALFA**

#### **I. Indicații**

Velaglucerase alfa este indicată pentru terapia specifică de substituție enzimatică (TSE) pe termen lung, pentru pacienții care prezintă boala Gaucher de tip 1.

## **II. Criterii de includere (prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii):**

### **a. Criteriile de includere în terapia pentru copiii sub 18 ani:**

- Retard de creștere
- Hepatosplenomegalia simptomatică
- Hb < 10 g/dl
- trombocitopenia < 60.000/mm<sup>3</sup>
- neutrofile < 500/mm<sup>3</sup> sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- boală osoasă simptomatică

### **b. Criteriile de includere în terapia pentru adulți**

- Hepatosplenomegalia masivă cu disconfort mecanic
- Pancitopenie acută
- Hb < 8,5 g/dl
- Trombocite < 60.000/mm<sup>3</sup>
- număr de neutrofile < 500/mm<sup>3</sup> sau neutropenie simptomatică (asociată cu infecții)
- Boala osoasă: fracturi patologice, crize osoase, necroză avasculară.

## **III. Criterii de excludere din terapie**

- Lipsa de complianță la tratament;  
- Efecte secundare posibile ale terapiei: dureri osteoarticulare, abdominale, greață, cefalee, febră, tahicardie, urticarie, dispnee, dureri precordiale, angioedem, sinteză de anticorpi față de VPRIV.

- Absența unui răspuns terapeutic după o perioadă de 12 luni de tratament (60 U/kg la fiecare două săptămâni) constând în lipsa unei îmbunătățiri sau înrăutățirea semnelor clinice și 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/mm<sup>3</sup>).

## **IV. Tratament**

Doza recomandată este de 30 - 60 unități/kg (în funcție 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 obținerii și menținerii obiectivelor terapeutice de la 15 la 60 unități/kg la fiecare două săptămâni.

Pacienții care au fost tratați cu terapia de înlocuire cu enzima imiglucerază pentru boala Gaucher de tip 1 pot fi mutați pe tratamentul cu velaglucerase alfa (utilizând același dozaj și aceeași frecvență), dacă opțiunea medicului pentru această decizie terapeutică este motivată de lipsa de răspuns la tratamentul cu

Imiglucerasum conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

## **V. Monitorizarea pacienților afectați de boala Gaucher**

Obiective terapeutice

### **1. Anemia\*):**

- hemoglobina trebuie să crească după 1 - 2 ani de TSE la:

- ≥ 11 g/dl (la femei și copii);
- ≥ 12 g/dl (la bărbați)

2. Trombocitopenia\*):

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:  
de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);  
la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia\*)

- obținerea 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\*)

- obținerea unui volum splenic  $\leq 2 - 8 \times N^{*2}$ )
- 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 calității vieții

8. La copil/adolescent:

- normalizarea ritmului de creștere
- pubertate normală

\*) International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report  
26.06.2014

**Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu boală Gaucher**

| Pacienți fără terapie de substituție enzimatică                                       | Pacienți cu terapie de substituție enzimatică |                         |                                 |                         |                                                                       |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------|
|                                                                                       | Care NU au atins ținta terapeutică            |                         | Care au atins ținta terapeutică |                         | În momentul schimbării dozei sau în prezența unei complicații 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 |
| <b>Hemoleucogramă</b>                                                                 |                                               |                         |                                 |                         |                                                                       |               |
| <b>Hb</b>                                                                             | X                                             |                         | X                               |                         | X                                                                     | X             |
| <b>Nr. trombocite</b>                                                                 | X                                             |                         | X                               |                         | X                                                                     | X             |
| <b>Markeri biochimici</b><br><b>Chitotriozidaza</b> , sau alți<br>markeri disponibili | X                                             |                         | X                               |                         | X                                                                     | X             |
| <b>Evaluarea organomegaliei*)</b>                                                     |                                               |                         |                                 |                         |                                                                       |               |
| Volumul Splenic<br>(IRM/CT volumetric)                                                |                                               | X                       |                                 | X                       | X                                                                     | X             |
| Volumul Hepatic<br>(IRM/CT volumetric)                                                |                                               | X                       |                                 | X                       | X                                                                     | X             |
| <b>Evaluarea bolii osoase</b>                                                         |                                               |                         |                                 |                         |                                                                       |               |



|                                                                                                                                 |   |        |  |             |             |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|--|-------------|-------------|-------------|
| 1. IRM**) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)                                                          |   | X      |  | X           | X           | X           |
| 2. Rgr.: - femur (AP-bilateral)<br>- coloană vertebrală (LL)<br>- pumn și mână (pentru pacienți cu vârsta egală sau sub 14 ani) | X | X<br>X |  | X<br>X<br>X | X<br>X<br>X | X<br>X<br>X |
| 3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)                                                                                  |   | X      |  | X           | X           | X           |
| 5. Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV                                                                                      |   | X      |  | X           | X           |             |
| Teste bio-umorale***)                                                                                                           | X |        |  | X           | X           | X           |
| <b>Calitatea vieții</b>                                                                                                         |   |        |  |             |             |             |
| SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)                                                             | X |        |  | X           | X           | X           |

\*) organomegalia se va exprima atât în cmc cât și în multiplu față 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 prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice. Este recomandat ca această examinare să fie făcută de același medic specializat în această direcție, cu încadrare în grade de severitate Terk și stadii Dusseldorf.

\*\*\*) TGP, TGO, colinesterază, G-GT, glicemie, colesterol (total, HDL, LDL), calciu, fosfor, fosfataza alcalină.

#### NOTĂ:

Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial în centrele județene nominalizate și anual în Centrul Național de Expertiză pentru Boli Lizozomale de la Spitalul de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca.

**VI. Prescriptori:** medicul din specialitatea gastroenterologie, hematologie, și pediatrie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 42, cod (A16AB12): DCI ELOSULFASE ALFA**

#### **I. Indicații**

**Elosulfase alfa** este indicat pentru tratamentul **mucopolizaharidozei tip IVA** (sindromul Morquio A, MPS IVA) la pacienții de orice vârstă.

Mucopolizaharidozele sunt un grup de patologii rare, de origine genetică și cauzate de defecte congenitale ale enzimelor lizozomale. Sunt heterogene din punct de vedere clinic și cu evoluție progresivă.

Mucopolizaharidoza tip IVA (MPS IVA sau sindromul Morquio A) este una dintre aceste patologii, transmisibilă pe cale autozomal recesivă și este cauzată de deficiența enzimei lizozomale N-acetyl-glucozamina-6-sulfataza (GALNS), ceea ce determină o acumulare

sistemică de glicozaminoglicani (GAG) parțial degradați de tipul keratan-sulfat (KS) și condroitina-6-sulfat (C6S). Gena codantă (galns) se află pe brațul lung al cromozomului 16 (16q24.3).

## II. Tratament

**Alfa elosulfaza** o terapie de substituție enzimatică, este forma recombinantă a enzimei umane galns și este primul medicament aprobat pentru tratamentul MPS IVA, pentru care doar tratamentul suportiv este pentru moment disponibil. Tratamentul suportiv include medicație anti-inflamatorie non-steroidiană și tratament chirurgical.

Acest medicament înlocuiește enzima naturală N-acetilgalactozamină-6-sulfatază care lipsește la pacienții cu MPS IVA. S-a demonstrat în urma studiilor clinice că tratamentul îmbunătățește mersul și 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 experiență în gestionarea pacienților 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 față urgențelor 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 reacții de hipersensibilitate la alfa elosulfază, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice cu 30 - 60 de minute înainte de începerea perfuziei.

### Populații speciale

- Vârstnici ( $\geq 65$  de ani)

Siguranța și eficacitatea elosulfase alfa la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani nu au fost stabilite și nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de dozare la acești pacienți. Nu se cunoaște dacă pacienții vârstnici răspund diferit față de pacienții tineri.

- Copii și adolescenți

Dozele la copii și adolescenți sunt la fel ca la adulți. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Tabel 1.

**Mod de administrare:** doar pentru perfuzie intravenoasă.

Pacienților care cântăresc mai puțin de 25 kg trebuie să li se administreze un volum total de 100 ml. Atunci când este diluat în 100 ml, viteza de perfuzie inițială trebuie să fie de 3 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută, în funcție de toleranță la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 6 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 6 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 36 ml/oră.

Pacienților 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 inițială trebuie să fie de 6 ml/oră. Viteza de perfuzie poate fi crescută în funcție de toleranță, la fiecare 15 minute, după cum urmează: mai întâi se crește viteza la 12 ml/oră, apoi se crește viteza la fiecare 15 minute cu creșteri de 12 ml/oră până când se atinge o viteză maximă de 72 ml/oră.

**Tabelul 1: Volume și viteze de perfuzie recomandate**

| Greutatea pacientului | Volumul total de | Pasul 1<br>Viteza de | Pasul 2<br>15 - 30 | Pasul 3<br>30 - 45 | Pasul 4<br>45 - 60 | Pasul 5<br>60 - 75 | Pasul 6<br>75 - 90 | Pasul 7<br>90 + |
|-----------------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
|-----------------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|

| (kg) | perfuzie<br>(ml) | perfuzie<br>inițială 0<br>- 15 de<br>minute<br>(ml/oră) | de<br>minute<br>(ml/oră) | de<br>minute<br>(ml/oră) | de<br>minute<br>(ml/oră) | de<br>minute<br>(ml/oră) | de<br>minute<br>(ml/oră) | minute<br>(ml/oră) |
|------|------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|
| < 25 | 100              | 3                                                       | 6                        | 12                       | 18                       | 24                       | 30                       | 36                 |
| ≥ 25 | 250              | 6                                                       | 12                       | 24                       | 36                       | 48                       | 60                       | 72                 |

### Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Anafilaxie și reacții alergice grave

S-au raportat anafilaxie și reacții alergice grave în cadrul studiilor clinice. Prin urmare, trebuie să fie disponibil personal medical instruit corespunzător și echipament adecvat atunci când se administrează alfa elosulfază. În cazul în care apar aceste reacții, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament medical adecvat. Trebuie respectate standardele medicale în vigoare privind tratamentul de urgență. La pacienții care au manifestat reacții alergice în timpul perfuziei, este necesară precauție la readministrare.

#### Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie (infusion reactions, IR) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent observate în cadrul studiilor clinice. IR pot include reacții alergice. Pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice cu sau fără antipiretice înainte de perfuzie. Gestionarea IR trebuie efectuată în funcție de gradul de severitate al reacției și să includă încetinirea sau întreruperea temporară a perfuziei și/sau administrarea suplimentară de antihistaminice, antipiretice și/sau corticosteroizi. Dacă apar IR grave, se recomandă oprirea imediată a perfuziei și inițierea unui tratament adecvat. Readministrarea după o reacție gravă trebuie efectuată cu precauție și monitorizare atentă de către medicul curant.

#### Compresia măduvei spinării/cervicale

SCC (Spinal/Cervical cord compression [Compresia măduvei spinării/cervicale]) a fost observată atât la pacienții care au primit elosulfase alfa, cât și la cei care au primit placebo în cadrul studiilor clinice.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SCC (incluzând dureri de spate, paralizia membrelor sub nivelul compresiei, incontinență urinară și a materiilor fecale) și trebuie să li se asigure tratamentul medical adecvat.

#### Dietă cu restricție de sodiu

Acest medicament conține 8 mg sodiu per flacon și se administrează în soluție pentru perfuzie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

#### Sorbitol

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pentru elosulfase alfa nu sunt disponibile date privind utilizarea la femeile gravide.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea elosulfase alfa în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Date disponibile privind reproducția la animale au evidențiat excreția de alfa elosulfază în lapte. Nu se cunoaște dacă alfa elosulfaza se excretă în laptele uman, dar nu este de așteptat 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 potențial depășește riscul potențial pentru copil.

Nu s-a observat afectarea fertilității în cadrul studiilor non-clinice cu alfa elosulfază.

#### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

elosulfase alfa are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-au raportat amețeli în timpul perfuziilor; dacă amețelile apar după perfuzie, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **Reacții adverse**

Majoritatea reacțiilor adverse din cadrul studiilor clinice au fost IR, care sunt definite ca fiind reacții adverse apărute după inițierea perfuziei și până la sfârșitul zilei de perfuzie. IR grave au fost observate în cadrul studiilor clinice și au inclus anafilaxie, hipersensibilitate și vărsături. Cele mai des întâlnite simptome de IR (care au apărut la  $\geq 10\%$  dintre pacienții tratați cu Vimizim și cu  $\geq 5\%$  mai mult în comparație cu placebo) au fost dureri de cap, greață, vărsături, pirexie, frisoane și dureri abdominale. IR au fost în general ușoare sau moderate, iar frecvența a fost mai mare în primele 12 săptămâni de tratament și au avut tendința de a avea loc mai puțin frecvent în timp.

Datele din Tabelul 2 de mai jos descriu reacțiile adverse din cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu elosulfase alfa.

Reacțiile adverse sunt definite în funcție de frecvență astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gradului de severitate.

**Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu elosulfase alfa MedDRA**

| <b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>        | <b>MedDRA<br/>Termenul preferat</b>                                                              | <b>Frecvența</b>   |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Anafilaxie                                                                                       | Mai puțin frecvent |
| Hipersensibilitate                                       |                                                                                                  | Frecvent           |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Dureri de cap                                                                                    | Foarte frecvent    |
| Amețeli                                                  |                                                                                                  | Foarte frecvent    |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | Dispnee                                                                                          | Foarte frecvent    |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Diaree, vărsături, dureri orofaringiene, dureri în abdomenul superior, dureri abdominale, greață | Foarte frecvent    |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Mialgie                                                                                          | Frecvent           |
| Frisoane                                                 |                                                                                                  | Foarte frecvent    |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Pirexie                                                                                          | Foarte frecvent    |

### **III. Prescriptori**

Medici pediatri, Medicina Internă sau Reumatologie în cazul pacienților adulți, neurologi, genetică medicală din unitățile de specialitate prin care se derulează programul. Evaluare anuală a pacienților în Centrul de expertiza în boli metabolice lizozomale Cluj Napoca.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA**  
**ALFA**

**I. Indicație**

**Terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor nonneurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată**

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic.

Alfa-manozidoza (AM) este o afecțiune progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare două copii identice ale mutației genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutații 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 și organe, ducând la apariția simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp și pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienții care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinată 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 ușoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomalii scheletice și 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 și morbiditatea asociată, riscul de deces și impactul asupra calității vieții [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul și contribuie la scăderea calității vieții pacientului, dar și la o predictibilitate redusă a evoluției bolii.

**1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:**

- La nivel facial: unii pacienți prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
- La nivel cerebral: demielinizare și hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepție a durerii.
- La nivel musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.
- Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
- Imunodeficiență și infecții

- 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 mulți pacienți devin dependenți de scaunul cu roțile și nu vor fi niciodată independenți social.

În formele ușoare și moderate ale bolii, speranța de viață e bună, mulți pacienți trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

## 2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în prima sau a doua decadă a vieții, dar este posibilă și diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferențial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

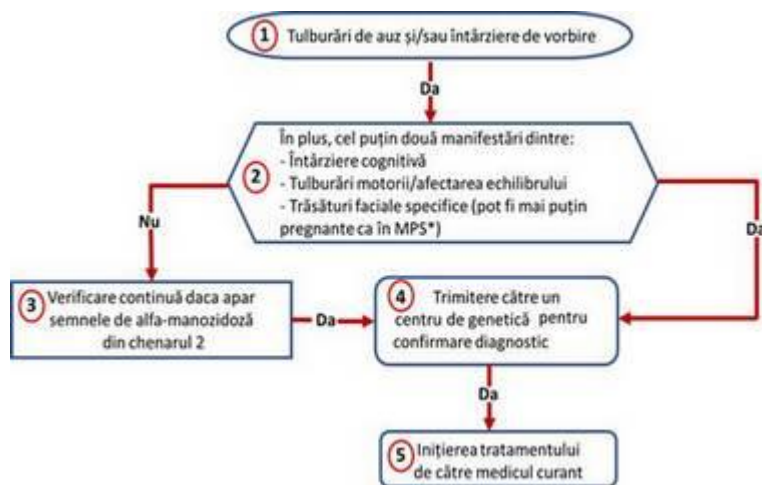
- **Măsurarea oligozaharidelor (OZ):** niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser  $\geq 4 \mu\text{mol/L}$  au fost considerate ridicate.

- **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblaști (biopsie de piele). La pacienții cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5 - 15% din activitatea normală. De menționat cazurile în care, deși nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.

- **Testele genetice** pentru detectarea mutației homozigote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.

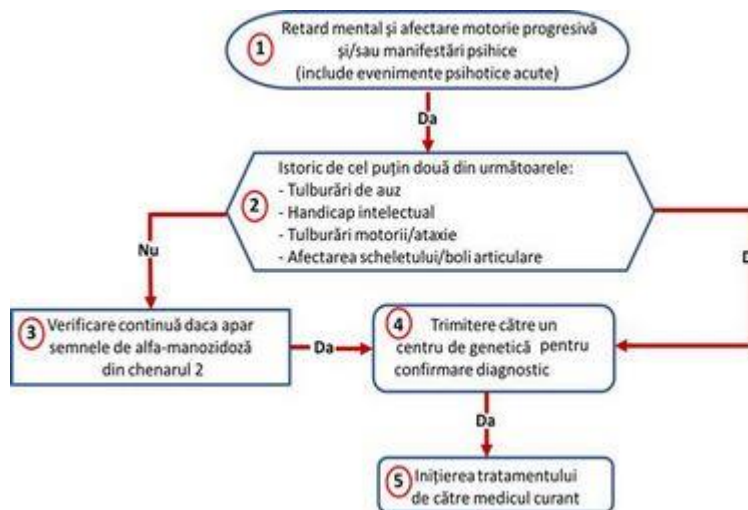
- **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după Recognition of alphanmannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):

- Pacienți  $\leq 10$  ani



\*) MPS = mucopolizaharidoză

- Pacienți  $> 10$  ani



### 3. Indicațiile terapiei cu velmanaza alfa în AM:

**Indicații terapeutice:** terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

### 4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale AM.

## III. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienții cu AM

**Doze și mod de administrare** Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele 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 funcție de greutatea fiecărui pacient. Dacă numarul calculat de flacoane include o fracție, acesta trebuie rotunjit la următorul numar întreg.

## IV. Contraindicații

Reacție alergică severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

## 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 șoc anafilactic.
3. Complanța scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

## VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu am la inițierea și 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 adulți, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal și articular, funcție respiratorie, funcție cognitivă, funcție auditivă și vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienții care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA**, precum și **calitatea vieții** acestora.

| Evaluare                                                                                                                                                                                           | Obiective, criterii și mijloace                                                                                                                                                        | Periodicitatea evaluării, Recomandări                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generală                                                                                                                                                                                           | Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza<br>Ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)                                                                                              | Inițial<br>Inițial<br>Inițial<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                      |
| Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxofemorale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii. | Ecografie musculo-scheletală<br><br>Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală)<br>Mineralizarea osoasă<br>osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani) | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, și la fiecare 24 luni*)  |
|                                                                                                                                                                                                    | RMN cerebral/ coloana vertebrală și<br><br>Viteza de conducere nervoasă                                                                                                                | Inițial, la fiecare 24 luni*)<br>Inițial, și la fiecare 6/12 luni                                   |
| Funcție respiratorie redusă                                                                                                                                                                        | Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute<br>Determinarea saturației de O <sub>2</sub><br><br>Spirometrie                        | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni |
| Afectarea funcției cognitive                                                                                                                                                                       | Evaluare psihologică                                                                                                                                                                   | Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                       |
| Neurologică                                                                                                                                                                                        | Tulburări motorii, ataxie.<br>Examen clinic<br><br>RMN cerebral                                                                                                                        | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 24 luni*)                                      |
| ORL                                                                                                                                                                                                | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)<br><br>Audiograma/ Potențiale auditive                                                                                                             | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 6/12                                           |



|                              |                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | evocate                                                                                                   | luni                                                                                                                                                                                              |
| Cardiologică                 | Scăderea capacității de efort<br><br>EKG<br>Ecocardiograma                                                | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni*)                                                                                                                              |
| Nefrologică                  | Alterarea funcției renale.<br><br>Examen de urina, Urocultură, Creatinină                                 | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                                    |
| Digestivă                    | Hepato-splenomegalie,<br><br>Transaminaze (ALAT, ASAT)<br>Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic) | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                                |
| Hematologică/Imunologică     | Infecții respiratorii recidivante/deficit imun<br>Hemo-leucograma<br><br>Imunograma                       | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                                    |
| Oftalmologică                | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic                                                       | Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                                                                     |
| Teste specifice de laborator | anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa<br>Oligozaharide în ser/urină                                    | La pacienții la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi)<br>Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacității tratamentului |
| Durere/calitatea vieții      | Ameliorarea calității vieții-examen clinic obiectiv                                                       | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                        |
| Efecte adverse ale terapiei  | Raportare la Agenția Națională a medicamentului                                                           | Monitorizare continuă                                                                                                                                                                             |

\*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

## VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie, hematologie pediatrică, psihiatrie, nefrologie din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 44, cod (A16AB17): DCI CERLIPONASUM**  
**ALFA**

**I. Indicații**

Terapia de substituție enzimatică la pacienții cu **lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2)**, afecțiune denumită și **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 substanțe numite materiale de stocare lizozomală. La persoanele cu boala LCN2, aceste materiale se acumulează în anumite părți ale corpului, în principal în creier.

Acest medicament înlocuiește enzima lipsă, TPP1, ceea ce micșorează acumularea materialelor de stocare lizozomală. Acest medicament acționează prin încetinirea evoluției bolii.

Fiecare flacon de conține cerliponază alfa 150 mg în 5 ml de soluție (30 mg/ml)

**II. Criterii de includere în tratament**

- Pacienții care au un diagnostic de lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), confirmat în urma evaluării activității enzimei TPP1

- \*În Europa sunt clinici unde se tratează și la scor 0 sau 1, decizia aparținând medicului
- Există consimțământul scris al părintelui sau tutorelui legal și acordul acestuia, dacă este cazul.

- Părintele sau aparținătorul legal au capacitatea de a respecta cerințele protocolului, în opinia medicului curant.

**III. Criterii de excludere:**

- Pacientul are o altă boală neurologică moștenită, 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 ventilație, cu excepția suportului neinvaziv noaptea

- Are contraindicații pentru neurochirurgie (de exemplu boli cardiace congenitale, insuficiență respiratorie severă sau anomalii de coagulare)

- Are contraindicații pentru RMN (de exemplu stimulator cardiac, fragment de metal sau cip în ochi, anevrism în creier)

- Pacientul are infecții severe (de exemplu, pneumonie, pielonefrită sau meningită), administrarea tratamentului poate fi amânată

- Pacientul este predispus la complicații după administrarea de medicamente intraventriculare, inclusiv la pacienții cu hidrocefalie sau șunturi ventriculare

- Are hipersensibilitate la oricare dintre componentele Cerliponasum alfa

- Are o afecțiune medicală sau o circumstanță 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.

**Precauții speciale**

Vârsta mai mică de 2 ani. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani și nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcție de beneficiile și riscurile fiecărui pacient, așa cum sunt evaluate de către medic.

**IV. Tratament**

**Doze și mod de administrare**

Cerliponasum alfa trebuie administrat doar de către un profesionist din domeniul sănătății cu cunoștințe despre administrarea pe cale intracerebroventriculară, și în cadrul unei unități medicale.

### **Doze**

Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.

În cazul pacienților 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 inițierea perfuziei, pacienții să primească pre-tratament cu antihistaminice, însoțite sau nu de antipiretice.

Continuarea tratamentului pe termen lung trebuie să se producă în condițiile unei evaluări clinice periodice, chiar dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile posibile pentru anumiți pacienți.

### **Ajustări ale dozei**

Ar putea fi necesar să fie avute în vedere ajustări ale dozei în cazul pacienților care nu pot tolera perfuzia.

Doza poate fi redusă cu 50% și/sau viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută la un ritm mai lent.

Dacă perfuzia este întreruptă din cauza unei reacții de hipersensibilitate, aceasta trebuie reluată la aproximativ jumătate din ritmul inițial al perfuziei la care s-a produs reacția de hipersensibilitate.

Perfuzia trebuie întreruptă și/sau ritmul perfuziei trebuie încetinit în cazul pacienților care, în opinia medicului care administrează tratamentul, prezintă o posibilă creștere a tensiunii intracraniene în timpul perfuziei, sugerată de simptome precum cefalee, greață, vărsături sau o stare mentală redusă. Aceste măsuri de precauție sunt foarte importante în cazul pacienților cu vârste sub 3 ani.

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și 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 și nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani. Dozele propuse pentru copiii sub 2 ani au fost estimate în funcție de masa creierului.

Tratamentul cu Cerliponasum alfa a fost inițiat la copiii cu vârste cuprinse între 2 și 8 ani în cadrul studiilor clinice. Sunt disponibile date limitate despre pacienții cu vârste mai mari de 8 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcție de beneficiile și riscurile fiecărui pacient, așa cum sunt evaluate de către medic.

Dozele se stabilesc în funcție de vârsta pacienților la momentul tratamentului și trebuie ajustate în mod corespunzător (vezi Tabel 1).

**Tabel 1: Doza și volumul de Cerliponasum alfa**

| Grupe de vârstă                     | Doza totală administrată o dată la interval de două săptămâni (mg) | Volumul soluției de cerliponază alfa (ml) |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| între momentul nașterii și < 6 luni | 100                                                                | 3,3                                       |
| între 6 luni și < 1 an              | 150                                                                | 5                                         |
| între 1 an și < 2 ani               | 200 (primele 4 doze)                                               | 6,7 (primele 4 doze)                      |

|             |                        |                       |
|-------------|------------------------|-----------------------|
|             | 300 (dozele următoare) | 10 (dozele următoare) |
| peste 2 ani | 300                    | 10                    |

### **Mod de administrare**

Utilizare intracerebroventriculară.

### **Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului**

O tehnică aseptică trebuie respectată cu strictețe în timpul pregătirii și administrării.

Cerliponasum alfa și soluția de spălare trebuie administrate exclusiv pe cale intracerebroventriculară.

Fiecare flacon de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare este conceput ca un produs de unică folosință.

Cerliponasum alfa se administrează în lichidul cefalorahidian (LCR) sub formă de perfuzie, prin intermediul unui rezervor și 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 soluție de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluției de Cerliponasum alfa și pentru menținerea permeabilității dispozitivului de acces intracerebroventricular. Flacoanele de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare trebuie decongelate înainte de administrare. Ritmul de administrare a perfuziei pentru Cerliponasum alfa și soluția de spălare este de 2,5 ml/oră. Timpul total de administrare a perfuziei, incluzând Cerliponasum alfa și soluția de spălare necesară, este de aproximativ 2 până la 4,5 ore, în funcție de doză și de volumul administrat.

### **Administrarea perfuziei intracerebroventriculare cu Cerliponasum alfa**

Administrați Cerliponasum alfa **înainte de** soluția de spălare.

1. Marcați linia de perfuzie cu eticheta "Exclusiv pentru perfuzie intracerebroventriculară".
2. Atașați seringă care conține Cerliponasum alfa la linia de extensie, dacă se utilizează o linie de extensie; în caz contrar, conectați seringă la setul de perfuzie. Setul de perfuzie trebuie să fie echipat cu un filtru de linie de 0,2 μm. Vezi Figura 1.
3. Amorsați componentele perfuziei cu Cerliponasum alfa.
4. Inspectați scalpul pentru semne de scurgeri sau blocare a dispozitivului de acces intracerebroventricular și pentru posibile infecții. Nu administrați Cerliponasum alfa în cazul în care există semne sau simptome de scurgeri ale dispozitivului de acces intracerebroventricular, probleme cu acesta sau infecții cauzate de acesta (**vezi Contraindicații și Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).
5. Pregătiți scalpul pentru perfuzia intracerebroventriculară, utilizând o tehnică aseptică conformă cu standardul terapeutic al instituției respective.
6. Introduceți acul portului de perfuzare în dispozitivul de acces intracerebroventricular.
7. Conectați o seringă sterilă goală separată (nu mai mare de 3 ml) la acul portului de perfuzare. Extrageți 0,5 ml până la 1 ml de LCR pentru a verifica permeabilitatea dispozitivului de acces intracerebroventricular. • **Nu retrageți LCR înapoi în dispozitivul de acces intracerebroventricular.** Probele de LCR trebuie trimise ca procedură de rutină pentru monitorizarea infecțiilor (**vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).

8. Atașați setul de perfuzie la acul portului de perfuzare (vezi Figura 1). • Securizați componentele conform standardului terapeutic al instituției.

9. Așezați seringă care conține Cerliponasum alfa în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

**A nu se administra ca bolus sau manual.**

10. Inițiați perfuzia cu Cerliponasum alfa la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

11. Inspectați periodic sistemul de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

12. Verificați ca seringă cu "Cerliponasum alfa" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringă goală de pompă și deconectați-o de tubulatură. Eliminați seringă goală în conformitate cu cerințele locale.

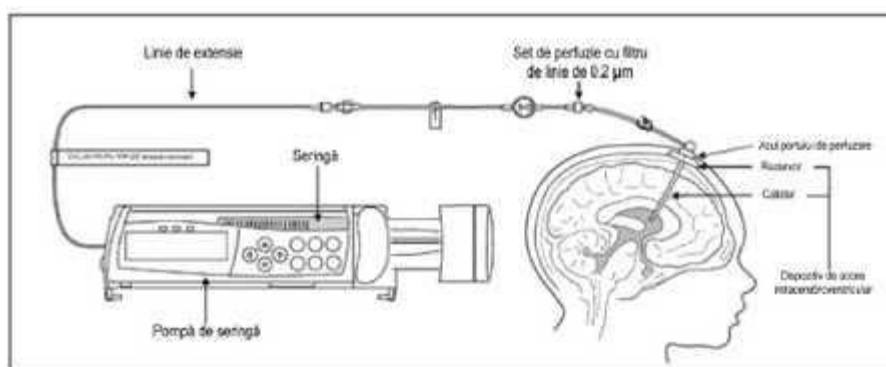


**Figura 1: Montarea sistemului de perfuzare**

### **Perfuzie intracerebroventriculară cu soluția de spălare**

Administrați soluția de spălare furnizată **după** finalizarea perfuziei cu Cerliponasum alfa.

1. Atașați la componentele perfuziei seringă care conține volumul calculat de soluție de spălare.

2. Așezați seringă care conține soluția de spălare în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră. • Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.

**A nu se administra ca bolus sau manual.**

3. Inițiați perfuzia cu soluția de spălare la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.

4. Inspectați periodic componentele sistemului de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.

5. Verificați ca seringă cu "soluție de spălare" din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringă goală de pompă și deconectați-o de linia de perfuzie.

6. Îndepărtați acul portului de perfuzare. Aplicați o ușoară presiune și un bandaj la locul administrării perfuziei, conform standardului terapeutic al instituției.

7. Eliminați componentele sistemului de perfuzie, acele, soluțiile nefolosite și alte materiale reziduale în conformitate cu cerințele locale.

### **Contraindicații**

Reacție anafilactică, care poate pune viața în pericol, la substanța activă sau la oricare dintre excipienții Cerliponasum alfa, dacă încercarea de reluare a administrării nu reușește (vezi **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).

Pacienți cu LCN2 cu șunt 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 infecție asociată dispozitivului (vezi **Doze și mod de administrare** și **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).

#### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Complicații asociate cu dispozitivul

La pacienții tratați cu Cerliponasum alfa au fost observate cazuri de apariție a unor infecții asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, inclusiv infecții subclinice și meningită. Meningita poate să prezinte următoarele simptome: febră, cefalee, rigiditate la nivelul gâtului, fotosensibilitate, greață, vărsături și modificări ale stării mentale. Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții 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, profesioniștii din domeniul sănătății 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 și ale funcționării incorecte a dispozitivului se numără inflamare, eritem la nivelul scalpului, extravazarea lichidului sau o protuberanță pe scalp în jurul sau deasupra dispozitivului de acces intracerebroventricular. Totuși, aceste semne pot să apară și în contextul infecțiilor asociate cu dispozitivul.

Locul administrării perfuziei trebuie examinat și permeabilitatea dispozitivului trebuie verificată pentru a se depista dacă există scurgeri la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular și/sau dacă acest dispozitiv funcționează incorect, înainte de inițierea perfuziei cu Cerliponasum alfa (vezi **Doze și mod de administrare** și **Contraindicații**). Semnele și simptomele infecțiilor 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 infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit. Pentru confirmarea integrității dispozitivului, ar putea fi necesară consultarea cu un medic neurochirurg. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care dispozitivul nu mai funcționează corect și 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 și conform observațiilor din studiile clinice, la aproximativ 4 ani de utilizare.

Înlocuirea dispozitivelor de acces trebuie avută în vedere înainte de sfârșitul perioadei de 4 ani de administrare regulată a Cerliponasum alfa și, 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 complicații asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, consultați recomandările producătorului pentru mai multe instrucțiuni.

Se impune prudență în cazul pacienților predispuși la complicații în urma administrării medicamentului intracerebroventricular, inclusiv pacienții cu hidrocefalie obstructivă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

### Monitorizare clinică și paraclinică

Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de inițierea perfuziei, periodic pe parcursul administrării perfuziei și după terminarea perfuziei, în cadrul unei unități de asistență medicală. După terminarea perfuziei, starea pacientului trebuie evaluată clinic și ar putea fi necesară menținerea sub observație pentru perioade mai îndelungate de timp dacă este clinic indicat, în special în cazul pacienților cu vârsta sub 3 ani.

Monitorizarea prin electrocardiogramă (ECG) în perioada administrării perfuziei trebuie realizată în cazul pacienților cu antecedente de bradicardie, tulburare de conducere sau cu o afecțiune cardiacă structurală, deoarece unii pacienți cu LCN2 ar putea dezvolta tulburări de conducere sau boli cardiace. La pacienții cardiaci obișnuiți, este necesar să se efectueze evaluări periodice prin ECG în 12 derivații o dată la 6 luni.

Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit (vezi **Doze și mod de administrare**).

Tabel 2: Scala de evaluare clinică a LCN2

| Domeniul          | Scorul | Evaluarea                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Funcția motorie   | 3      | În mare parte mers obișnuit. Fără ataxie proeminentă, fără căderi patologice.                                                                                                                                                                                                    |
|                   | 2      | Mers independent, definit prin capacitatea de a merge fără sprijin timp de 10 pași. Va manifesta instabilitate evidentă și 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.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Funcția de limbaj | 3      | În aparență limbaj normal. Inteligibil și în mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă încă niciun declin.                                                                                                                                                                 |
|                   | 2      | Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele cuvinte inteligibile, poate forma propoziții scurte pentru a transmite înțelesuri, solicitări sau nevoi. Acest scor semnifică un declin față de un nivel anterior de abilitate (de la nivelul maxim individual atins de copil). |
|                   | 1      | Dificil de înțeles. Puține cuvinte inteligibile.                                                                                                                                                                                                                                 |
|                   | 0      | Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile                                                                                                                                                                                                                                         |

### Copii și adolescenți

În momentul inițierii tratamentului, nu au existat în studiile clinice pacienți cu o evoluție avansată a bolii și nu sunt disponibile date clinice în cazul copiilor cu vârste < 2 ani. Pacienții cu o afecțiune LCN2 avansată și nou născuții ar putea prezenta o integritate diminuată a barierei hematoencefalice. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri potențial crescute la medicament asupra sistemului periferic.

### Reacție anafilactică

Nu au fost raportate cazuri de reacție anafilactică în urma utilizării Cerliponasum alfa în studiile clinice; cu toate acestea, riscul de reacție anafilactică nu poate fi exclus. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere următoarele simptome posibile ale unei reacții anafilactice: urticarie generalizată, prurit sau congestione, inflamarea buzelor, a limbii și/sau a uvulei, dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie, hipotonie, sincopă sau incontinență. Ca măsură de precauție, în timpul administrării trebuie să existe un suport medical corespunzător în apropiere, pregătit pentru utilizare. Dacă se produce o reacție anafilactică, este necesar să se acționeze cu prudență în momentul reluării administrării.

### **Conținutul de sodiu**

Acest medicament conține 44 mg de sodiu per flacon de Cerliponasum alfa și de soluție de spălare. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu un aport de sodiu controlat în regimul alimentar.

### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Cerliponaza alfa este o proteină umană recombinantă, iar expunerea sistemică este limitată datorită administrării pe cale intracerebroventriculară, prin urmare este puțin probabil să se producă interacțiuni între cerliponaza alfa și medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450.

### **Fertilitatea, sarcina și 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 capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost efectuate studii privind efectul Cerliponasum alfa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **VI. Întreruperea tratamentului**

- În cazul în care apar reacții alergice care pot pune viața în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, iar reacțiile 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 infecții asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Se poate decide continuarea tratamentului după rezolvarea infecției sau problemelor asociate cu dispozitivul.

### **Reacții adverse posibile**

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- vărsături
- stare de iritabilitate
- convulsii (crize)
- reacții în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, precum urticarie, mâncărimi sau congestione, umflarea buzelor, a limbii și/sau a gâtului, scurtarea respirației, răgușeală, învinețirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leșin sau incontinență

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene asociate cu dispozitivul
- încetinirea bătăilor inimii
- dispozitivul nu funcționează în mod corect din cauza unui blocaj detectat în timpul pregătirii pentru infuzie

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată după datele disponibile)

- dispozitivul este dislocat și nu funcționează în mod corect în timpul pregătirii pentru infuzie
- inflamare a creierului din cauza unei infecții asociate cu dispozitivul

### **Acest medicament poate cauza și alte reacții adverse:**

Reacții adverse foarte frecvente:

- durere de cap
- nivel crescut sau scăzut al proteinelor în lichidul din jurul creierului



- rezultate anormale ale activității electrice a inimii (ECG)
- celule mărite în lichidul spinal, detectate prin monitorizarea de laborator
- infecții ale nasului sau gâtului (răceală)
- probleme cu acul (acul de perfuzie cade din dispozitivul implantat)

Reacții adverse frecvente:

- durere
- erupție trecătoare pe piele
- urticarie
- "căderea în față" a capului (astfel că bărbia aproape că atinge pieptul)
- durere de stomac
- scurgeri ale dispozitivului
- vezicule apărute în gură sau pe limbă
- umflarea sau înroșirea pleoapelor și a albului ochilor
- stare de nervozitate
- tulburare la stomac sau în intestine

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Este necesară raportarea oricărei reacții adverse, inclusive reacții adverse nemenționate în acest protocol.

Reacțiile adverse se raportează direct prin intermediul sistemului național de raportare.

### **VII. Prescriptori**

Medici specialiști în neurologie pediatrică din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 45, cod (A16AX03): DCI NATRII PHENYLBUTYRATE**

### **I. Indicații terapeutice**

Natrii Phenylbutyrate este indicat ca adjuvant în tratamentul cronic al tulburărilor ciclului ureic, incluzând: deficiența de carbamil-fosfat-sintetază (CPS1), ornithin-transcarbamilază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liaza (ASL), arginaza 1 (ARG1), N-acetilglutamat-sintetaza (NAGS) asociată cu deficitul în N-acetil-glutamat (NAG), activator esențial al CPS1 și al transportorului mitocondrial de ornitină/citrulina (ORNT1).

#### **Doze și 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<sup>2</sup>/zi la copii cu greutate peste 20 kg, adolescenți și adulți.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

### **II. Criterii de tratament**

**Diagnosticul unei** tulburări a ciclului ureic are drept criteriu esențial hiperamoniemia.

Diagnosticul acestor deficiențe este suspectat clinic la nou născut, după introducerea alimentației proteice și se manifestă prin refuzul alimentației, vărsături, tahipnee, letargie, convulsii, comă. La sugar și copilul mic, manifestările clinice obișnuite sunt: vărsăturile, confuzia mentală, ataxia, agitația, iritabilitatea, alternând cu perioade de lentoare, letargie, somnolență, comă. Diagnosticul clinic este susținut de testarea aminoacizilor plasmatici și urinari.

Confirmarea diagnosticului se face prin testare genetică moleculară (punerea în evidența a mutației specifice fiecărei deficiente).

Tratamentul este indicat în toate formele cu debut neonatal (deficit enzimatic complet manifestat în primele 28 de zile de viață) și, de asemenea, la pacienții cu debut tardiv al bolii (deficit enzimatic parțial, manifestat după prima lună de viață).

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat în echipă multidisciplinară (neonatolog, genetician, pediatru, neurolog, biochimist, farmacist, nutriționist).

Utilizarea Natrii Phenylbutyrate sub formă de comprimate este indicată la adulții și la copiii capabili să înghită comprimate. Natrii Phenylbutyrate granule este indicat pentru sugarii, copii care nu sunt capabili să înghită comprimate și pentru pacienții cu disfagie.

**III. Monitorizare terapeutică:** concentrațiile plasmatice de amoniac, arginină, aminoacizi esențiali (în special aminoacizi cu lanț ramificat), carnitină și proteine serice trebuie menținute în limite normale.

Glutamina plasmatică trebuie menținută la niveluri mai mici de 1000  $\mu\text{mol/l}$ .

Abordarea terapeutică nutrițională: tratamentul cu Natrii Phenylbutyrate trebuie asociat cu o dietă cu conținut redus de proteine și în unele cazuri, cu suplimente de aminoacizi esențiali și de carnitină.

La pacienții diagnosticați 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<sup>2</sup>/zi.

Suplimentarea cu arginină în doze de 0,4 - 0,7 g/kg/zi sau 8,8 - 15,4 g/m<sup>2</sup>/zi este necesară la pacienții diagnosticați cu deficit de ASS sau ASL.

Dacă este indicată suplimentarea calorică, se recomandă utilizarea unui produs fără proteine.

Doza totală zilnică trebuie divizată în cantități egale și administrată la fiecare masă principală (de exemplu de trei ori pe zi). Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate trebuie administrate cu cantități mari de apă.

În timpul tratamentului se vor urmări atent posibile:

- scăderi ale valorilor serice ale potasiului, albuminei, proteinelor totale și fosfatului.
- creșteri ale valorilor serice ale fosfatazei alcaline, transaminazelor, bilirubinei, acidului uric, clorului, fosfatului și sodiului.
- creștere ponderală.

#### **IV. Contraindicații**

- Sarcina.
- Alăptarea.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Comprimatele de Natrii Phenylbutyrate nu trebuie utilizate la pacienții cu disfagie datorită riscului potențial de ulceratie esofagiană în cazul în care comprimatele nu ajung destul de rapid în stomac.

Fiecare comprimat de Natrii Phenylbutyrate conține 62 mg (2,7 mmol) de sodiu, echivalenți cu 2,5 g (108 mmol) de sodiu la 20 g de fenilbutirat de sodiu, care reprezintă doza zilnică maximă. În consecință Natrii Phenylbutyrate S trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală gravă, și în stările clinice în care apar retenție de sodiu și edeme.

Deoarece metabolismul și excreția fenilbutiratului de sodiu se desfășoară la nivelul ficatului și rinichilor, Natrii Phenylbutyrate trebuie utilizat cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Potasiul seric trebuie monitorizat în timpul terapiei deoarece excreția renală a fenilacetil-glutaminei poate provoca pierderi urinare de potasiu.

Encefalopatia hiperamoniemică poate apare la unii pacienți, chiar și în timpul terapiei.  
Natrii Phenylbutyrate nu este recomandat pentru tratamentul hiperamoniemiei acute, care reprezintă o urgență medicală.

#### **VI. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Administrarea concomitentă a probenecidului poate afecta excreția renală a produsului de conjugare al fenilbutiratului de sodiu.

Au fost publicate lucrări potrivit cărora hiperamoniemia este indusă de haloperidol și valproat.

Corticosteroizii pot induce catabolismul proteinelor din organism, crescând astfel concentrațiile amoniacului plasmatic.

Se recomandă controlul mai frecvent al concentrațiilor plasmatice ale amoniacului în cazul utilizării unor astfel de medicamente.

#### **VII. Reacții adverse**

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: anemie, trombocitopenie, leucopenie, leucocitoză, trombocitemie

Mai puțin frecvente: anemie aplastică, echimoză

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: acidoză metabolică, alcaloză, inapetență

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, irascibilitate

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: sincopă, cefalee

Tulburări cardiace

Frecvente: edem

Mai puțin frecvente: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: dureri abdominale, vărsături, greață, constipație, disgeuzie

Mai puțin frecvente: pancreatită, ulcer gastric, hemoragie rectală, gastrită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate, mirosul anormal al pielii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: acidoza tubulară renală

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte frecvente: amenoree, menstruație neregulată

#### **VIII. Durata tratamentului**

Tratamentul cronic cu fenilbutirat de sodiu trebuie administrat toată viața (sau până la realizarea transplantului de ficat).

Întreruperea tratamentului se face numai în situația în care apar reacții adverse severe.

**IX. Prescriptori:** medicii din specialitatea endocrinologie și pediatrie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 46, cod (A16AX06): DCI MIGLUSTATUM**

#### **I. Definiție**

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

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, 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 stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a  $\beta$  glucocerebrozidazei < 15 - 20% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei  $\beta$  glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific al bolii Gaucher include terapia de substituție enzimatică (TSE) și terapia de reducere a substratului (TRS) și este necesar toată viața. În țara noastră, sunt disponibile în prezent două medicamente încadrate în prima categorie TSE (Imiglucerasum și Velaglucerase) care se administrează intravenos și alte două din cea de a doua categorie TRS (Eliglustat și Miglustatum), care se administrează per oral.

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I, netratați anterior. Miglustatum poate fi indicat la pacienți cu vârsta de peste 18 ani cu boala Gaucher tip 1, forma ușoară sau medie care nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicații la TSE). În această situație 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 consecință. Înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie reevaluați conform tabelului nr. 1.

**Tabelul 1**

| Ex. Bioumorale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Evaluarea organomegaliei**)                                                          | Evaluarea bolii osoase                                                                                                                                                              | Ex. Cardio-Pulmonare                                                                                                                             | Calitatea Vieții                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Hemoleucogramă:<br>Hemoglobina Nr. Trombocite<br>Leucocite<br>- Markeri Biochimici*)<br>Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc <sup>1</sup> )<br>ACE<br>Fosfataza acida tartrat rezistentă<br>- Analiza mutațiilor<br>- Teste hepatice<br>AST/ALT<br>bilirubina (directă și indirectă)<br>gamma GT colinesteraza<br>timp de protrombină proteine totale | 1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)<br><br>2. Volumul hepatic (IRM/CT volumetric) | 1. IRM***) (secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral)<br><br>2. Rgr. - femur (AP-bilateral)<br>- coloană vertebrală (LL)<br><br>3. DEXA (de coloană lombară și de | 1. ECG<br><br>2. Rx. toracic<br><br>3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspidă - PSDV-) pentru pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani. | SF-36 Health Survey<br>(Raportarea pacientului - nivel de sănătate la nivel funcțional și stare de bine) |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                           |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------|--|--|
| albumina<br>- Evaluări metabolice:<br>Colesterol (T, HDL, LDL)<br>Glicemie; HbA1C Calciu;<br>Fosfor; Fosfataza alcalină;<br>Sideremia; feritină<br>- Teste opționale:<br>imunoglobuline cantitativ<br>capacitate totală de legare a Fe,<br>Vit. B12 |  | col femural<br>bilateral) |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------|--|--|

### Evaluare la stabilirea diagnosticului

<sup>1</sup>) markeri sensibili ai activității bolii

\*) unul dintre cele trei teste

\*\*) organomegalia se va exprima atât în cm<sup>3</sup> cât și în multiplu față 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 prezența și localizarea următoarelor modificări: infiltrare medulară; infarcte osoase; necroză avasculară; leziuni litice.

### II. Criterii de includere în tratament

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu Miglustat numai pacienții adulți cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher tip I, ușoară sau moderată și nu pot fi supuși terapiei de substituție enzimatică (au contraindicații):

1. Creștere viscerală:

a) Splenomegalie:  $\leq 5$  MN\*) (forma ușoară);  $> 5 \rightarrow \leq 15$  MN\*) (forma medie)

b) Hepatomegalie:  $\leq 1,25$  MN\*) (forma ușoară);  $> 1,25 \rightarrow \leq 2,5$  MN\*) (forma medie)

---

\*) Pentru calculul MN (multiplu vs. normal) a se vedea explicația menționată sub tabele.

2. Citopenie:

a) Hb scăzută (anemie datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze) -  $< 12$  g/dl  $\rightarrow \geq 10$  g/dl (forme ușoare);  $< 10$  g/dl  $\rightarrow \geq 9$  g/dl (forme medii)

b) Trombocite  $< 150000/\text{mmc}$   $\rightarrow \geq 120000/\text{mmc}$  (forme ușoare);  $< 120000/\text{mmc}$   $\rightarrow \geq 60000/\text{mmc}$  (forme medii)

3. Boală osoasă ușoară/moderată definită prin: dureri osoase (dacă se exclud alte cauze), osteopenie, infiltrare medulară.

### III. Criterii de excludere a pacienților

1. Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

2. Insuficiență renală severă (clearance-ul la creatininei  $< 30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>)

3. Insuficiență hepatică

4. Sarcină și alăptare

### IV. Schema terapeutică

Tratamentul de substituție enzimatică constituie opțiunea standard pentru care pacienții care necesită tratament pentru boala Gaucher de tip I netratați anterior. Pacienții care au contraindicații la terapia de substituție enzimatică sau la care terapia de substituție enzimatică nu

a demonstrat îmbunătățirea statusul clinic pot fi tratați cu Miglustat în doze de 100 mg de trei ori pe zi.

La unii pacienți poate fi necesară reducerea temporară a dozei la 100 mg o dată sau de două ori pe zi din cauza diareei și la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei ajustat de 50 - 70 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>, administrarea începe cu doza de 100 mg de două ori pe zi, iar pentru pacienții cu un clearance al creatininei ajustat la 30 - 50 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> administrarea începe cu doza de 100 mg o dată pe zi

#### **V. Monitorizarea pacienților**

"Intervalele monitorizarea a pacienților cu boală Gaucher tip I ușoară sau moderată se vor efectua conform tabelului nr. II se vor avea în vedere următoarele obiective:

##### **1. Anemia:**

- hemoglobina trebuie să crească:
  - $\geq 11$  g/dl (la femei);
  - $\geq 12$  g/dl (la bărbați)

##### **2. Trombocitopenia:**

- fără sindrom hemoragipar spontan;
- trombocitele trebuie să crească:
  - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
  - la valori normale (la pacienții splenectomizați)

##### **3. Hepatomegalia**

- obținerea unui volum hepatic = 1 - 1,5 x N<sub>1</sub>)

##### **4. Splenomegalia**

- obținerea unui volum splenic  $\leq 2 - 8$  x N<sub>2</sub>)

##### **5. Dureri osoase**

- absente

##### **6. Crize osoase**

- absente

##### **7. Ameliorare netă a calității vieții**

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 <sup>1</sup> ) 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 **)(secțiuni coronale; T1 și T2) a întregului femur (bilateral) |   | X |
| 2. Rgr.:                                                               |   | X |
| - femur (AP- bilateral)                                                |   | X |
| - coloană vertebrală (LL)                                              |   | X |
| 3. DEXA (de coloană lombară și de col femural)                         |   | X |
| Ecocardiografie inclusiv măsurarea PSDV                                |   | X |
| Teste bio-umorale****)                                                 | X |   |
| Calitatea vieții                                                       |   |   |
| SF-36 Health Survey (sănătate la nivel funcțional și stare de bine)    |   | X |

<sup>1)</sup> markeri sensibili ai activității bolii

\*) organomegalia se va exprima atât în cm<sup>3</sup> cât și în multiplu față 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 prezența și 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 (raportată la 80% dintre pacienți), flatulență și dureri abdominale.
- tremor (raportat la 37% dintre pacienți)
- scădere în greutate (raportată la 8% dintre pacienți).

2. Evoluție nefavorabilă a bolii sub tratament

3. Lipsa de complianță la tratament.

În situația întreruperii tratamentului cu Miglustat se va avea în vedere tratamentul cu Eligustat.

## VII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

## NOTĂ:

Monitorizarea pacienților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 47, cod (A16AX07): DCI PLERIXAFOR**

### Indicație

În asociere cu G-CSF (factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) pentru creșterea mobilizării de celule stem hematopoietice în sângele periferic pentru recoltarea în vederea transplantului autolog ulterior la pacienții cu limfom și mielom multiplu ai căror celule se mobilizează greu.

**Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

**Doza recomandată** de plerixafor este de 0,24 mg/kg și zi. Trebuie administrată prin injecție subcutanată cu 6 - 11 ore înainte de inițierea fiecărei afereze, după administrarea în prealabil, timp de 4 zile, a factorului de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF). Având în vedere creșterea expunerii odată cu creșterea greutateii corporale, doza de plerixafor nu trebuie să depășească 40 mg pe zi.

Se administrează timp de 2 - 4 (și până la 7) zile consecutive.

**Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Efecte hematologice

**- Hiperleucocitoză**

Administrarea de plerixafor în asociere cu G-CSF crește numărul de leucocite circulante, precum și populațiile de celule stem hematopoietice. În timpul tratamentului trebuie monitorizat numărul leucocitelor din sânge. Administrarea la pacienții cu numărul de neutrofile din sângele periferic peste  $50 \times 10^9/l$  trebuie efectuată pe baza evaluării clinice.

**- Trombocitopenie**

Trombocitopenia este o complicație cunoscută a aferezei și a fost observată la pacienții tratați cu plerixafor.

Numărul de plachete trebuie monitorizat la toți pacienții tratați și supuși aferezei.

- Reacții alergice

Plerixafor a fost mai puțin frecvent asociat cu potențiale reacții sistemice legate de injectarea subcutanată, cum sunt urticarie, tumefacție periorbitală, 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 precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Reacții vasovagale

După injectarea subcutanată, pot apărea reacții vasovagale, hipotensiune arterială ortostatică și/sau sincopă.

Trebuie luate măsuri de precauție adecvate din cauza riscului de apariție a acestor reacții.

- Splenomegalie

Posibilitatea ca plerixaforul în asociere cu G-CSF să provoace mărirea splinei nu poate fi exclusă. Din cauza apariției 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 și/sau dureri scapulare sau în umăr trebuie evaluate din punct de vedere al integrității splinei.

- Sodiu

Mozobil conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză, adică practic "nu conține sodiu".

**Criterii de excludere din tratament**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**Prescriptori:** medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 48, cod (A16AX07S): DCI  
SAPROPTERINUM**

**Criterii de includere:**

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau peste, cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu fenilcetonurie (FCU), care au fost identificați că răspund la un astfel de tratament.



- Pacienți adulți, adolescent și copii de toate vârstele cu diagnostic de hiperfenilalaninemiei (HFA) cu deficit de tetrahidrobiopterină (BH4) care au fost identificați 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 și a ingestiei totale de proteine, pentru a asigura un control adecvat al concentrației plasmatice de fenilalanină și echilibrul nutrițional.

Deoarece HFA determinată fie de FCU, fie de deficitul de BH4, este o afecțiune cronică, odată ce se demonstrează răspunsul la tratament, se recomandă administrarea ca tratament de lungă durată.

**FCU**

Doza de inițiere a tratamentului cu sapropterina la pacienții adulți, adolescenți și copii cu FCU este de 10 mg/kg, o dată pe zi. Doza se poate ajusta, de obicei între 5 și 20 mg/kg/zi, pentru a obține și menține concentrațiile plasmatice adecvate de fenilalanină, recomandate de medic.

**Deficitul de BH4**

Doza de inițiere a tratamentului la pacienții adulți, adolescenți și 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 și zi.

**Ajustarea dozei**

Doza zilnică calculată pe baza greutății 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 și periodicitate)**

Concentrațiile plasmatice ale fenilalaninei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului, la o săptămână după începerea tratamentului cu doza de inițiere recomandată și săptămânal timp de peste o lună la fiecare ajustare a dozei.

Un răspuns satisfăcător este definit ca o reducere  $\geq 30\%$  a concentrațiilor plasmatice de fenilalanină sau atingerea obiectivelor terapeutice cu privire la concentrațiile plasmatice de fenilalanină definite pentru fiecare pacient în parte de către medicul curant. Pacienții care nu vor atinge acest nivel de răspuns în timpul perioadei test de o lună, trebuie considerați ca non-responsivi.

Evaluări clinice regulate (monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenilalanină și tirozină, a aportului nutrițional și a dezvoltării psihomotorii).

**Criterii de excludere**

- non-responsivi
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Prescriptori:** medici din specialitatea diabet, nutriție și boli metabolice, medici din specialitatea pediatrie din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea programului. Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 49, cod (A16AX10): DCI ELIGLUSTAT**

**Indicații: tratamentul de lungă durată la pacienții adulți ( $\geq 18$  ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

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

Diagnosticul specific de boală Gaucher se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a  $\beta$  glucocerebrozidazei  $< 15 - 20\%$  din valoarea marțorilor (diagnostic enzimatic)

- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei  $\beta$  glucocerebrozidazei (localizată 1q21) - diagnostic molecular.

#### **A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT**

**Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglustat pacienții adulți ( $> 18$  ani) cu diagnostic documentat (specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.**

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienții care nu au mai primit tratament specific pentru boală Gaucher prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte

2. Citopenie severă:

a) Hb  $< 10$  g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)

b) Trombocite  $< 60.000/\text{mmc}$  sau

c) Neutropenie  $< 500/\text{mmc}$  sau leucopenie simptomatică cu infecție

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienții care au primit anterior tratament specific de substituție enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă

2. Citopenie:

a) Hb: normal sau scăzută  $< 10$  g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)

b) Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)

c) Neutropenie ( $< 500/\text{mmc}$ ): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecție (absentă sau prezentă)

3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

#### **Inițierea terapiei: genotipare a CYP2D6**

Înainte de inițierea tratamentului cu eliglustat, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglustat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

#### **B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER**

##### **Doze**

- La metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglустat, administrată de două ori pe zi.
- La metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglустat, 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.

#### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Pacienți care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A și pacienți care sunt metabolizatori lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situații determină concentrații plasmatice semnificativ crescute de eliglустat.

#### **Atenționări speciale:**

1. Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) și metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6. Eliglустat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

2. Pacienți cu insuficiență hepatică. Eliglустat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

3. Pacienți cu insuficiență renală. Eliglустat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.

4. Pacienți vârstnici ( $\geq 65$  ani). În studiile clinice au fost înrolați un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între profilurile de eficacitate și siguranță ale pacienților vârstnici și ale pacienților tineri.

5. Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente. Utilizarea Eliglустat la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează că eliglустatul poate provoca prelungirea ușoară a intervalelor pe ECG la concentrații plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglустat trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni cardiace (insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit și în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) și clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina și alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglустat în cursul sarcinii și al alăptării.

### **C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENȚII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT**

Anumiți pacienți netratați anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puțin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La acești pacienți, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienții cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituție enzimatică la eliglустat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcție de toți 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 substituție enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

#### **Reacții adverse**

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacție adversă la eliglstat este diareea. Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

#### **D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:**

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, necesitatea utilizării unor medicații concomitente contraindicate

**Prescriptori:** Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

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

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM**

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbații și femeile.

Mutațiile 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 activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele și țesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutații 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 ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoți) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eșecul organic. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pot pune viața în pericol.

##### **1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:**

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);

- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;

- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;

- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;

- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij

- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;

- **Cutanate:** angiokeratoame;

- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, 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 activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutațiilor. O mențiune 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 mutațiilor în vederea precizării stării de purtător.

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității  $\alpha$ -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică  $\alpha$ -galactozidaza A.

**Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienții cu diagnostic cert de boală**

**Fabry care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").**

## **II. Indicațiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):**

Migalastatul este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabilește activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate.

**Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").**

Mutațiile genei GLA sensibile și non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutațiile genei GLA sunt disponibile și furnizorilor de servicii de sănătate la adresa [www.migalastatamenabilitytable.com](http://www.migalastatamenabilitytable.com).

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament:

- Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată;
- Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale este sensibilă.

## **III. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):**

- **ameliorarea simptomatologiei și**
- **prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.**
- **Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcția renală:**

În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituție enzimatică), funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă:

**Funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.**

- **Rezultatele privind funcția 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 și 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 concentrațiilor plasmatice de lyso-Gb3 și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile.

- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocyte, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**

- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență 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 inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial.

- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienții trecuți de la tratament anterior cu TSE. La pacienții netratați anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătățiri semnificative în domeniile vitalității și sănătății generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

#### **IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienții cu boală Fabry**

**Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași 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 și 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 puțin 2 ore înainte și 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 aceeași oră. Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

**Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.**

#### **V. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)**

- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuți la acest tratament.

- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.

- Reacții adverse severe la medicament

**Contraindicații:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- pacienți cu mutații non-sensibile.
- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
- pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani -  $< 18$  ani și greutate  $< 45$  kg\*)

---

\*) criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 kg

**VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala Fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu migalastat**

| Evaluare        | Obiective, criterii și mijloace                                                                                                                                                                                                                                     | Periodicitatea evaluării, Recomandări                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generală        | Date demografice<br>Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)<br>Pedigree-ul clinic                                                                                                                                 | inițial<br>inițial<br>inițial<br>inițial, la fiecare 6 luni*)<br><br>inițial, actualizat la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                 |
| Renală          | Creatinină, uree serică<br>Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random<br>Rata filtrării glomerulare (cl. creatininic)<br>Dializă, transplant (da/nu)                                                                                  | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br><br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                                                                                                                           |
| Cardiovasculară | Tensiunea arterială<br>ECG, echocardiografie<br><br>Monitorizare Holter, coronarografie<br><br>Aritmii (da/nu)<br>Angor (da/nu)<br>Infarct miocardic (da/nu)<br>Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu)<br>Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu) | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți $\leq 35$ ani, la fiecare 12 luni la pacienți $> 35$ ani*)<br>Suspiciune aritmii, respectiv, angor<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*) |
| Neurologică     | Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)<br>Toleranța la căldură/frig<br>Durere cronică/acută (da/nu), tratament<br>Depresie (da/nu)<br>Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)                                                                            | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                                                                                                                                                       |

|                                 |                                                                                                              |                                                                                                                                             |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu)<br>Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)                       | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)                                                                          |
| ORL                             | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)<br>Audiograma                                                            | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)                                                                            |
| Gastroenterologică              | Dureri abdominale, diaree (da/nu)                                                                            | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                                  |
| Dermatologică                   | Angiokeratoame (prezență, evoluție)                                                                          | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                                                  |
| Respiratorie                    | Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)<br>Fumat (da/nu)<br>Spirometrie                                 | Inițial, la fiecare 6 luni<br>Inițial, la fiecare 6 luni<br>inițial, anual dacă este anormală,<br>dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni |
| Oftalmologică                   | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic                                                          | inițial, anual dacă există<br>tortuozități ale vaselor retiniene                                                                            |
| Alte teste de laborator         | Profil lipidic<br>Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)                        | inițial, anual<br>inițial, dacă este accesibil                                                                                              |
| Teste de laborator specializate | GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici antiagalsidasum beta                                                   | Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile                                  |
| Durere/calitatea vieții         | Chestionar "Inventar sumar al durerii"<br>Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)<br>Chestionar PedsQL (copii) | Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)<br>Inițial, la fiecare 6 luni*)                                                |
| Efecte adverse ale terapiei     |                                                                                                              | Monitorizare continuă                                                                                                                       |

#### Notă

\*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

**Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.**

### VII. Măsuri terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry

| Domeniu de patologie | Manifestări                                                              | Tratament adjuvant și profilactic                                                                                                                           |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Renală               | Proteinurie<br><br>Uremie                                                | Inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină;<br>Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);                            |
| Cardiovasculară      | Hipertensiune arterială<br><br>Hiperlipidemie<br>Bloc A-V de grad înalt, | Inhibitori ai ECA, blocanți ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului;<br>Statine;<br>Cardiostimulare permanentă; |



|                   |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | bradicardie sau tahiaritmii severe<br>Stenoze coronariene semnificative<br>Insuficiență cardiacă severă                                 | PTCA sau by-pass aortocoronarian;<br>Transplant cardiac;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Neurologică       | Crize dureroase și acroparestezii<br><br>Profilaxia accidentelor<br>vasculocerebrale<br><br>Depresie, anxietate, abuz de<br>medicamente | Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor<br>care provocă crizele; fenitoin,<br>carbamazepin, gabapentin;<br>Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și<br>femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina<br>nu este tolerată; ambele după accident<br>vasculocerebral ischemic sau atac<br>ischemic tranzitor.<br>Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat.<br>Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării<br>serotoninei; |
| ORL               | Vertij<br>Hipoacuzie<br>Surditate                                                                                                       | Trimetobenzamidă, proclorperazină;<br>Protezare auditivă;<br>Implant cohlear;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Dermatologică     | Angiokeratoame                                                                                                                          | Terapie cu laser;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Respiratorie      |                                                                                                                                         | Abandonarea fumatului,<br>bronhodilatatoare;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Gastrointestinală | Stază gastrică                                                                                                                          | Mese mici, fracționate; metoclopramid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### VIII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie și pediatrie.

### Anexa Nr. 1

### REFERAT DE JUSTIFICARE

#### În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry - BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din .....

Număr dosar/

#### Pacient

Nume ..... Prenume .....

Data nașterii ..... CNP .....

Adresa .....

Telefon .....

Casa de Asigurări de Sănătate .....

#### Medic curant

Nume ..... Prenume ..... CNP .....

Parafa și semnătura .....

Specialitatea .....

Unitatea sanitară .....

#### 1. Solicitare:

Inițială:

Da

Nu

|                                                                                         |    |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| În continuare:                                                                          | Da | Nu |
| Doza de Migalastatul recomandată .....                                                  |    |    |
| <b>2. Date clinice</b>                                                                  |    |    |
| Talia ..... (cm)                                                                        |    |    |
| Greutatea ..... (Kg)                                                                    |    |    |
| Data debutului clinic .....                                                             |    |    |
| Data confirmării diagnosticului .....                                                   |    |    |
| Metoda de diagnostic utilizată:                                                         |    |    |
| - determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori ..... |    |    |
| ...../(valori de referință ale laboratorului .....                                      |    |    |
| Se anexează în copie buletinul de analiză)                                              |    |    |
| - Analiza ADN: mutația identificată .....                                               |    |    |
| Se anexează în copie buletinul de analiză)                                              |    |    |
| <b>3. Evaluarea renală</b>                                                              |    |    |
| Data .....                                                                              |    |    |
| Creatinina serică .....                                                                 |    |    |
| Uree serică .....                                                                       |    |    |
| Proteinurie .....                                                                       |    |    |
| Creatininurie .....                                                                     |    |    |
| Clearance creatininic .....                                                             |    |    |
| Dializă                                                                                 | Da | Nu |
| Transplant renal                                                                        | Da | Nu |
| <b>4. Evaluarea cardiovasculară</b>                                                     |    |    |
| Data .....                                                                              |    |    |
| Tensiunea arterială .....                                                               |    |    |
| Cardiomiopatie hipertrofică                                                             | Da | Nu |
| Aritmii                                                                                 | Da | Nu |
| Angor                                                                                   | Da | Nu |
| Infarct miocardic                                                                       | Da | Nu |
| Insuficiență cardiacă congestivă                                                        | Da | Nu |
| Electrocardiogramă                                                                      | Da | Nu |
| Ecocardiografie                                                                         | Da | Nu |
| Investigații/intervenții cardiace semnificative                                         | Da | Nu |
| <b>5. Evaluarea neurologică</b>                                                         |    |    |
| Data .....                                                                              |    |    |
| Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză) .....                                     |    |    |
| Toleranța 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 |
| <b>6. Evaluare ORL</b>                                                                  |    |    |
| 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 (prezență, evoluție)

**9. Evaluare respiratorie**

|                                |    |    |
|--------------------------------|----|----|
| Data .....                     |    |    |
| Tuse                           | Da | Nu |
| Sindrom de obstrucție bronșică | Da | Nu |
| Spirometrie                    | Da | Nu |

**10. Evaluare oftalmologiei**

|                    |    |    |
|--------------------|----|----|
| Data .....         |    |    |
| Acuitate vizuală   | Da | Nu |
| Oftalmoscopie      | Da | Nu |
| Ex. biomicroscopic | Da | Nu |

**11. Durere/calitatea vieții (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 afecțiuni (în afară de boala Fabry) .....**

**14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv**

**15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:**

**Migalastatul**

**Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeași oră, conform Indicațiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) și anexa 1.**

**Perioada de tratament recomandată: în funcție de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viața.**

**Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.**

**16. Alte observații referitoare la tratament**

Semnătura și parafa medicului curant

Anexa Nr. 2

**CONSIMȚĂMÂNT 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 și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeași oră, pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,  
Semnătura,

Nume prenume medic curant,  
Semnătura,  
Data .....

### **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT ADOLESCENT (12 - 18 ani)**

Subsemnatul

Adolescentul: .....

CNP adolescent: .....

Subsemnații .....,

CNP: .....

CNP: .....

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Cu domiciliul în ....., telefon ..... în calitate de reprezentant legal al adolescentului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmez tratamentul cu ..... suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de ....., am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeași oră, pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume (părinți sau aparținători)  
Semnătura,

Nume prenume adolescent (în vârstă de 12 - 18 ani)  
(facultativ)

Nume prenume medic curant,  
Semnătura,

Data .....

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 51 cod (B009I): DCI CLOPIDOGRELUM**

#### **I. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

Pacienți cu vârstă > 18 ani, cu una din următoarele condiții patologice:

- Pacienți cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST;
- Pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic non-Q);
- Pacienți cu SCA la care este necesară reducerea în intensitate a tratamentului cu inhibitori de P2Y<sub>12</sub>;
- Pacienți cu arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare dovedită
- Pacienți care fac o recidivă de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirină;
- Pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic (infarct cerebral, atac ischemic tranzitoriu) - asociat sau nu cu acid acetil-salicilic (în funcție de subtipul de accident vascular cerebral);
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT în antecedente care au avut și un sindrom coronarian acut în ultimul an;
- Pacienți cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel puțin și boala coronariană documentată clinic și/sau boala arterială periferică documentată clinic - situație în care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intenție, indiferent dacă pacientul era sau nu sub tratament cu aspirină;
- Pacienți cu proceduri intervenționale percutane cu angioplastie cu sau fără implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian, în arterele periferice sau cervico-cerebrale).
- La pacienți cu fibrilație atrială fără proteze valvulare sau cu stenoză mitrală moderat-severă este de preferat administrarea DOAC față de VKA (din punct de vedere al siguranței referitoare la riscul de sângerare). Anticoagularea dublă (DAT) cu un DOAC și 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 și DAPT). Ajustarea regimului terapeutic se va face ținând cont de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului.

**Mențiune:** la pacienții la care s-a făcut o intervenție 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 evidență 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 și clopidogrel (nivel de evidență C, clasa de recomandare 1)

- Pacienții cu alergie/intoleranță la aspirină

## **II. Tratament** (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Clopidogrelul trebuie administrat în doză de 75 mg zilnic, în priză unică, cu sau fără alimente.

### **La pacienții 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 inițiat cu o doză de încărcare astfel:

- în cazul tratamentului conservator 300 mg
- în cazul tratamentului intervențional (angioplastie coronariană cu sau fără stent) inițial 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 funcție 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 opțiunii pentru tratamentul fibrinolitic pentru început se administrează clopidogrel sub formă de doză de încărcare 300 mg (la pacienții cu vârsta sub 75 de ani) în asociere cu AAS și 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 funcție de riscul ischemic sau de sângerare al pacientului;

La pacienții cu vârsta peste 75 de ani, tratamentul cu clopidogrel trebuie inițiat fără doză de încărcare.

### **La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic**

La pacienții care au avut un accident vascular cerebral ischemic cu risc vascular înalt sau cu recurențe vasculare cerebrale ischemice, fiind deja tratați cu acid acetyl-salicilic, sau cu intoleranță la aspirină, Clopidogrelul va fi prescris în doză unică zilnică de 75 mg pe termen îndelungat, de regulă asociat cu alt antiagregant plachetar. În situația în care acești pacienți au comorbidități care impun asocierea de aspirină (boală coronariană cu această indicație) sau au stenoze de artere carotide/artere vertebrale sau subclavie cu sau fără indicație de revascularizare intervențională, se poate prescrie combinația între Clopidogrelul 75 mg și acid acetyl-salicilic 75 - 100 mg/zi.

Pacienții cu stenoze semnificative hemodinamice de artere cervico-cerebrale trebuie să primească asociere de acid acetilsalicilic și clopidogrel 75 mg/zi și imediat **înainte** de angioplastie sau de endarterectomie.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip endarterectomie, după prima lună, clopidogrelul se prescrie în doză de 75 mg.

La pacienții la care s-a făcut o intervenție de revascularizare de tip angioplastie percutană pe arterele cervico-cerebrale, se prescrie dubla terapie antiplachetară cu aspirină (81 - 325 mg zilnic) și clopidogrel (75 mg zilnic), minim 4 săptămâni.

Pacienți adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut sau cu AVC ischemic minor:

- La pacienții adulți cu AIT cu risc moderat până la crescut (scor ABCD2  $\geq$  4) sau cu AVC ischemic minor (NIHSS  $\leq$  3), trebuie administrate o doză de încărcare de 300 mg clopidogrel urmată de o doză de 75 mg clopidogrel administrate o dată pe zi și AAS (75 mg - 100 mg o dată pe zi).

- Tratamentul cu clopidogrel și AAS trebuie inițiat în decurs de 24 ore de la eveniment și continuat timp de 21 zile, urmat de monoterapie antiagregantă plachetară.

**La pacienții cu boală arterială periferică dovedită doza zilnică de clopidogrel în prevenție secundară este 75 mg.**

### **III. Monitorizarea tratamentului**

Tratamentul cu clopidogrel nu necesită monitorizare.

### **IV. Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Insuficiență hepatică severă.
- Leziune hemoragică evolutivă, cum sunt ulcerul gastro-duodenal sau hemoragia intracraniană.
- Alăptare.

### **V. Prescriptori**

Medicamentele vor fi prescrise inițial 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 poziției nr. 52, cod (B009N): DCI EPOETINUM BETA**

### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

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

#### **Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și 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 funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

- a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;
- b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;

c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați 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 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 53, cod (B010N): DCI EPOETINUM ALFA**

### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoeză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

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

#### **Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 150 UI/kg pe săptămână, dacă Hb este mai mică de 7 g/dL și 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 funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;



c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face de preferință pe cale subcutanată, de 1 - 3 ori pe săptămână.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu epoetinum este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați 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 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru epoetinum, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 54, cod (B011N): DCI DARBEPOETINUM ALFA**

### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi (eRFG < 30 mL/min), dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

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

#### **Doze, cale de administrare**

1. Doza inițială este de 0,45 mcg/kg pe săptămână, dacă Hb > 7 g/dL și 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 dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

a. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 25%;

b. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;

c. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

3. După atingerea Hb țintă, doza de darbepoetinum alfa trebuie redusă cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb (de regulă 30 - 50% din doza de inițiere). Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni.

4. Doza de întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu darbepoetinum alfa este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați 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 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

#### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu darbepoetinum alfa.

#### **Prescriptori**

Medici nefrologi, conform protocolului. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru darbepoetinum alfa, deoarece tratamentul anemiei este inclus în serviciul de dializă.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 55 cod (B014I): DCI SULODEXIDUM (original și biosimilar)**

*Sulodexidul prezintă o acțiune antitrombotică marcantă atât la nivel arterial cât și venos. De asemenea, acțiunea antitrombotică este susținută de inhibarea aderării plachetare și de activarea sistemului fibrinolitic tisular și circulator. Sulodexide normalizează parametrii alterați ai vâscozității sanguine, această acțiune se manifestă în special prin scăderea concentrațiilor plasmatiche ale fibrinogenului.*

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

*Sulodexide este indicat în:*

*- prevenția și stoparea complicațiilor diabetului: nefropatia diabetică, retinopatia diabetică și piciorul diabetic. Prin administrarea de sulodexide poate fi evitată amputarea piciorului diabetic și se poate opri evoluția retinopatiei și nefropatiei diabetice,*

*- TVP (tromboza venoasă profundă) și în prevenția recurenței TVP,*

*- ameliorarea semnificativă a factorilor de risc pentru afecțiunile vasculare și progresia bolii vasculare, recurența unor episoade ischemice fatale și nefatale,*

*- tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice (BOAP), și în alte patologii care pot fi considerate ca o consecință a unui proces aterosclerotic,*

- tratamentul simptomatic al claudicației intermitente sau în tratamentul durerii de repaus, cât și în tratamentul unei leziuni ischemice,

- tratamentul insuficienței cronice venoase (IVC) în oricare din stadiile CEAP (CO, C1, C2, C3, C4, C5, C6). Sulodexide este capabil să amelioreze semnele clinice și simptomele și, în particular, este capabil să accelereze vindecarea ulcerului, când se combină cu terapia compresivă..

Nu există date disponibile în literatura de specialitate, privind variația eficacității sulodexide în relație cu profiluri specifice de pacient. Din studiile existente rezultă că eficacitatea sulodexide nu depinde de vârsta, sexul pacientului și nici de severitatea bolii, administrarea sulodexide fiind benefică pentru toate aceste categorii de pacienți.

## **II. Doze și 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 distanță de mese.

Soluție injectabilă: doza recomandată este de 600 ULS (o fiolă soluție injectabilă Sulodexide) pe zi, administrată intramuscular sau intravenos.

În general, este indicat să se înceapă tratamentul cu soluția injectabilă Sulodexide și, 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 puțin de două ori pe an.

Doza și frecvența administrării pot fi modificate la indicațiile medicului.

Datorită toleranței deosebite și a procentului foarte redus al efectelor secundare (sub 1%), nu sunt date publicate ce ar recomanda scăderea dozelor, față de dozele recomandate uzual.

Tratamentul cu sulodexide este un tratament de lungă durată, fiind destinat unor afecțiuni cronice și de prevenție a complicațiilor diabetului.

## **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Acțiunea antitrombotică este datorată inhibării, dependente de doză, a unor factori ai coagulării, în principal factorul X activat. Interferența cu trombina rămâne însă la un nivel nesemnificativ, coagularea nefiind astfel influențată. Astfel că, în ciuda proprietăților antitrombotice, Sulodexide nu prezintă efecte secundare hemoragice, când este administrat oral și are un risc hemoragic redus comparativ cu alți glicozaminoglicani terapeutici (GAGi, ca de ex. heparina și heparina cu greutate moleculară mică) când se administrează pe cale parenterală, probabil ca o consecință a unei interacțiuni mai reduse cu antitrombina III și a inhibiției simultane a cofactorului II al heparinei, obținându-se o inhibiție semnificativă a trombinei cu o anticoagulare sistemică minimă.

Monitorizarea parametrilor sistemici ai hemocoagulării nu este necesară la dozele sugerate și terapia combinată cu medicamente potențial hemoragice (ca acidul acetilsalicilic, NSAIDs etc.) este sigură.

## **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la sulodexide, heparină, alte produse de tip heparinic sau la oricare dintre excipienții produsului.

Diateză și boli hemoragice.

## **V. Reacții adverse**

Conform sumarului caracteristicilor produsului reacțiile adverse apar ocazional:

Capsule moi: tulburări gastrointestinale cum sunt greață, vărsături și epigastralgie.

*Soluție injectabilă: durere, senzație de arsură și hematom la locul injectării. De asemenea, în cazuri rare, pot să apară fenomene de sensibilizare cu manifestări cutanate sau la alte nivele.*

## **VI. PRESCRIPTORI**

*Inițierea tratamentului*

*Deoarece se adresează unei patologii vaste (patologie vasculară cu risc de tromboză) medicii care inițiază tratamentul sunt toți specialiștii care diagnostichează și tratează boli vasculare cu risc de tromboză.*

*Continuarea tratamentului*

*Continuarea tratamentului se face de către medicul de familie. Medicul specialist emite prima rețetă, alături de scrisoarea medicală, eliberată în condițiile legii, necesară medicului de familie, pentru a continua tratamentul cu Sulodexide.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 56 cod (B015D): DCI EPTACOG ALFA ACTIVATUM**

### **I. Definiția afecțiunii:**

Hemofilia congenitală este o afecțiune hematologică, caracterizată prin absența unuia dintre factorii coagulării: FVIII (hemofilie A) sau FIX (hemofilie B). Afectează aproape în exclusivitate numai sexul masculin și 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 și se presupune că este datorată unei mutații genetice spontane.

Incidența hemofiliei congenitale este de 1:5,000 băieți nou-născuți și se estimează că în lume sunt aproximativ 350.000 persoane cu hemofilie severă sau moderată, de tip A sau B.

**Apariția anticorpilor** este una dintre **cele mai serioase complicații** ale terapiei de substituție la pacienții 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 inefficient.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală și duc la creșterea mortalității și morbidității.

Deficiența factorului VII sau proconvertină este considerată cea mai frecventă dintre tulburările rare de sângerare, incidența sa este estimată la 1 la 300.000 - 500.000. Este moștenită într-un mod autosomal recesiv, ceea ce înseamnă că ambii părinți trebuie să poarte gena pentru a o transmite copiilor lor; afectează în mod egal bărbații și femeile. Deficiența congenitală a factorului VII se caracterizează printr-un spectru larg de fenotipuri clinice, variind de la starea asimptomatică până la sângerări severe care pun viața în pericol, inclusiv sângerări ale sistemului nervos central și gastro-intestinale.

Trombastenia Glanzmann este o tulburare genetică a receptorilor de suprafață a trombocitelor, GPIIb/IIIa (ITG  $\alpha$ IIb $\beta$ 3), fie calitativă, fie cantitativă, care are ca rezultat o agregare defectuoasă a trombocitelor și o retracție redusă a cheagului. Sângerarea mucocutanată spontană este frecventă și poate duce la episoade de sângerare letală.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienții cu hemofilie A, iar în hemofilia B incidența inhibitorilor este mai scăzută (aproximativ 5%). Într-un studiu danez, mortalitatea pacienților cu hemofilie și inhibitori a fost de 5,3 ori mai mare decât cea a pacienților fără inhibitori.

**Fără acces la tratament, hemofilia este o afecțiune letală.**

### **III. Criterii de includere: (vârstă, sex, parametrii clinico-biologici etc.)**

NovoSeven® este indicat pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării legate de proceduri invazive sau intervenții chirurgicale la următoarele grupuri de pacienți:

- pacienți cu hemofilie ereditară și valori ale inhibitorilor factorilor de coagulare VIII sau IX într-un titru > 5 UB
- pacienți cu hemofilie ereditară la care se așteaptă un răspuns anamnestic intens la administrarea de factor VIII sau IX
- pacienți cu hemofilie dobândită, indiferent de vârstă sau sex
- pacienți cu deficit congenital de factor VII
- pacienți cu trombastenie Glanzmann refractari la transfuzia de trombocite, în prezent sau în antecedente, sau în cazul în care concentratul trombocitar nu este disponibil cu ușurință

### **IV. Tratament: (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

#### **a. Hemofilia A sau B cu inhibitori sau cu răspuns anamnestic crescut**

##### Episoade de sângerări ușoare sau moderate (inclusiv tratamentul la domiciliu)

Inițierea precoce a tratamentului s-a dovedit eficace în tratarea sângerărilor articulare ușoare sau moderate, musculare și cutaneo-mucoase. Se pot recomanda două regimuri de dozaj:

- **două până la trei injecții 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 injecție cu 270 µg/kg.**

Durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore.

##### Episoade de sângerări severe

Doza inițială recomandată este de 90 µg/kg și poate fi administrată în drum spre spital în cazul pacienților tratați în mod uzual. Dozele următoare variază în funcție de tipul și 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/intervenții chirurgicale

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90 µg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de 2 - 3 săptămâni până la obținerea vindecării.

##### Dozajul la copii:

Copiii au clearance-ul mai rapid decât adulții, de aceea pot fi necesare doze mai mari de rFVIIa pentru a se obține concentrații plasmatice similare celor de la adulți.

#### **b. Hemofilia dobândită**

##### Doze și intervalul dintre doze

NovoSeven trebuie administrat cât mai curând posibil după debutul sângerării. Doza inițială recomandată, administrată injectabil intravenos în bolus, este de 90 µg/kg. Intervalul inițial dintre doze trebuie să fie de 2 - 3 ore. Odată obținută 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 și intervalul dintre doze. Intervalul de dozaj recomandat pentru adulți și copii în tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale sau proceduri invazive este de 15 - 30 µg/kg corp la fiecare 4 - 6 ore, până la obținerea hemostazei. Doza și frecvența administrării trebuie adaptate individual.

#### **d. Trombastenia Glanzmann**

Doze, intervalul de dozaj și intervalul dintre doze. Doza recomandată pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerărilor la pacienții care au suferit intervenții 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 obținerea hemostazei eficace trebuie să se administreze cel puțin trei doze. Calea de administrare recomandată este injectabilă în bolus, deoarece administrarea în perfuzie continuă se poate asocia cu lipsă de eficacitate. Pentru pacienții care nu sunt refractari la masă trombocitară, administrarea acesteia reprezintă prima linie de tratament în trombostenia Glanzmann.

**V. Monitorizarea tratamentului:** (parametrii clinico-paraclinici, periodicitate)

Nu este necesară monitorizarea tratamentului cu NovoSeven. Severitatea sângerării și răspunsul clinic la administrarea de NovoSeven trebuie să orienteze dozele necesare. S-a dovedit că după administrarea de rFVIIa timpul de protrombină (TP) și timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT) se scurtează, însă nu s-a demonstrat o corelație între TP, aPTT și eficacitatea clinică a rFVIIa.

**VI. Criterii de excludere din tratament:**

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare, cum sunt intoleranța la fructoză, sindromul de malabsorbție a glucozei sau insuficiența zaharazei-izomaltazei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hipersensibilitatea cunoscută la substanța activă, la excipienți, sau la proteine de șoarece, hamster sau bovine poate fi o contraindicație la utilizarea NovoSeven.

**- reacții adverse:**

Din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, reacțiile adverse **sunt rare** (< 1/1000 doze standard). După analiza pe clase de organe, aparate și sisteme, frecvența raportărilor reacțiilor adverse după punerea pe piață a medicamentului, incluzând reacțiile grave și mai puțin grave au inclus: reacții alergice, evenimente trombotice arteriale, evenimente trombotice venoase, (la pacienții predispuși la asemenea afecțiuni) etc.

**- comorbidități**

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 potențial de dezvoltare a evenimentelor trombotice sau de inducere a coagulării intravasculare diseminate (CID). Astfel de situații pot include pacienți cu boală aterosclerotică avansată, sindrom de zdrobire, septicemie sau CID.

**- Nonresponderi**

NovoSeven este tratamentul de elecție pentru persoanele cu hemofilie congenitală cu inhibitori datorită eficacității sale crescute, debutului rapid de acțiune și siguranței virale. Studiile au demonstrat o eficacitate de 92% în primele 9 ore de la administrare pentru doza de 90 µg/kg și de 90,5% pentru doza unică de 270 µg/kg.

Inițierea precoce a tratamentului crește eficacitatea NovoSeven.

**- noncompliant - nu este cazul**

Doza unică de NovoSeven® de 270 mcg/kg **crește complianța la tratament**, scade necesitatea administrărilor intravenoase multiple, duce la conservarea patului venos. Reducerea numărului de injecții duce și la îmbunătățirea calității vieții pacienților.

**VII. Reluare tratament:** (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 competență în hematologie

- medici de specialitate anestezie și terapie intensivă
- medici pediatri

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 57, cod (B016I): DCI DIOSMINUM**

#### **I. CRITERII DE ELIGIBILITATE**

- insuficiență venoasă cronică în stadiul CEAP C0s, C1, C2, C3, C4, C5, C6
- boala hemoroidală

#### **II. TRATAMENT**

##### **A) Insuficiență Venosă Cronică în funcție de stadiul bolii, după următorul protocol:**

###### **1. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C0s**

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienți fără semne palpabile sau vizibile de Insuficiență Venosă Cronică dar cu simptome caracteristice: durere, senzație de picior greu, senzație de picior umflat, crampe musculare, prurit, iritații cutanate și oricare alte simptome atribuibile Insuficiență Venosă Cronică.

###### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică în funcție de fiecare caz în parte.

###### **2. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C1**

**Descrierea stadiului conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienți cu telangiectazii (venule intradermice confluate și dilatate cu diametrul mai mic de 1 mm) sau vene reticulare (vene subdermice dilatate, cu diametrul între 1 și 3 mm, tortuoase).

###### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie.

###### **3. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C2**

**Descrierea pacienților conform clasificării CEAP revizuite:** sunt pacienți cu vene varicoase - dilatații 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.

###### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- conținție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- scleroterapie;
- tratament chirurgical\*).

---

\*) Tehnica va fi selectată în funcție de fiecare caz în parte și în funcție de dotarea și experiența centrului medical.

###### **4. Pacienți cu Insuficiență Venosă Cronică în stadiul CEAP C3**

**Descrierea pacientului în conformitate cu clasificarea CEAP revizuită:** sunt pacienți cu edeme - definite ca și creșterea perceptibilă a volumului de fluide la nivelul pielii și țesutului celular subcutanat, evidențiable clinic prin semnul godeului. De cele mai multe ori edemul apare în regiunea gleznei dar se poate extinde la picior și ulterior la nivelul întregului membru inferior.

**Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

**5. Pacienți cu Insuficiență Venoasă Cronică în stadiul CEAP C4**

**Descrierea pacientului conform clasificării CEAP revizuite:**

C4a - pacienți care prezintă:

- pigmentația - colorarea brun închis a pielii datorită extravazării hematiilor. Apare cel mai frecvent în regiunea gleznei dar se poate extinde către picior, gambă și 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 consecința Insuficienței Venoase Cronice, dar poate să fie și secundară tratamentelor locale aplicate.

C4b - pacienți care prezintă:

- Lipodermatoscleroză: fibroză postinflamatorie cronică localizată a pielii și țesutului 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 diferențial cu limfangita, erizipelul sau celulita. Este un semn al Insuficienței Venoase Cronice foarte avansate.
- Atrofia albă: zone circumscrise de tegument atrofic, uneori cu evoluție circumferențială, înconjurate de capilare dilatate și uneori de hiperpigmentare.

**Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte.

**6. Pacienți cu Insuficiență 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 substanță care nu se vindecă spontan. Apare cel mai frecvent la nivelul gleznei.

**Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- tratament sistemic: combinație diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată (DIOSMINUM) - 2 tablete zilnic, tratament cronic;
- contenție elastică - în funcție de fiecare caz în parte;
- tratament topic local\*);
- tratament antibiotic sistemic\*\*).

---

\*) Tratamentul topic local va fi ales în concordanță 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 prezența unor dovezi bacteriologice de infecție 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 și sângerare, uneori însoțite de prurit anal.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață;
- 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.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață și 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 apariția sau evoluția Bolii Hemoroidale, mai ales din al doilea trimestru.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

### **4. Managementul pacienților 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 și dureri postoperatorii prelungite.

#### **Modalități terapeutice:**

- schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare;
- tratament sistemic: diosmină (450 mg) + hesperidină (50 mg) micronizată - 2 tablete zilnic cronic

## **III. PRESCRIPTORI**

Prescrierea este efectuată de către medici specialiști cardiologi, interniști, dermatologi, chirurgi și medicii de familie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 58, cod (B01AC24): DCI TICAGRELOR**

### **I. Indicații**

DCI Ticagrelor este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți cu:

- sindrom coronarian acut, tratați prin proceduri intervenționale 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 apariție 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) Pacienți cu sindrom coronarian acut [angină instabilă, infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau infarct miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)], tratați prin proceduri intervenționale percutane care s-au asociat cu implantarea unei proteze endovasculare (stent coronarian);
- c) Pacienți cu istoric de IM, tratați prin implantarea unei proteze endovasculare (stent) de cel puțin un an și risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic, când este necesară continuarea tratamentului.

## **III. Contraindicații și precauții de administrare**

- a. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- b. Sângerare patologică activă;
- c. Antecedente de hemoragii intracraniene;
- d. Insuficiență hepatică severă;
- e. Administrarea concomitentă a ticagrelor cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, claritromicină, nefozodonă, ritonavir și atazanavir), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea marcată a expunerii la ticagrelor.

## **IV. Durata tratamentului**

Tratamentul inițiat cu ticagrelor comprimate de 90 mg se administrează timp de 12 luni de la evenimentul coronarian acut asociat cu implantarea unei proteze endovasculare, cu excepția 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 pacienții cu istoric de IM și proteză endovasculară (stent), care - în urma evaluării medicului specialist - prezintă risc crescut pentru noi evenimente aterotrombotice (de exemplu, pacienții 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 inițierea 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 pacienții cu istoric de IM peste 12 luni, tratați 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 inițial de un an cu Brilique 90 mg sau cu alt inhibitor al receptorilor de adenosin difosfat (ADP), la pacienții cu istoric de IM, cu risc crescut de apariție a unui eveniment aterotrombotic. De asemenea, tratamentul poate fi inițiat 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.

Pacienții care utilizează ticagrelor trebuie să utilizeze zilnic și acid acetilsalicilic (AAS) în doză mică, cu excepția cazurilor în care există contraindicații specifice ale AAS.

Tratamentul se prescrie pentru 28 de zile, conform legislației în vigoare (o cutie conține 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 apariție a unui eveniment aterotrombotic, pacienții cu istoric de IM vor fi reevaluați 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**

Inițierea tratamentului se face de către medicii în specialitatea cardiologie, chirurgie cardiovasculară și chirurgie vasculară. Continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști (cardiologi sau medicină internă) sau de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către medicii din specialitățile mai sus menționate.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 poziției nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM**

\*\*\* Abrogată prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 61, cod (B01AF02): DCI APIXABANUM**

\*\*\* Abrogată prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 62, cod (B01AX07): DCI CAPLACIZUMABUM**

## **I. Indicație**

Tratamentul adulților, respectiv adolescenților cu vârsta peste 12 ani și greutate peste 40 kg, care manifestă un episod de purpură trombocitopenică trombotică dobândită (PTTd), în asocieră cu plasmafereză și tratament imunosupresor.

## **II. Criterii de includere**

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (PTTd) este o boala autoimună hematologică rară sau microangiopatie trombotică caracterizată prin: trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și disfuncție multiplă de organ.

Afectând de obicei adulții (în 91% din cazuri), cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani, în special sexul feminin (de 2,5 - 3,5 ori mai frecvent decât în cazul sexului masculin) și are o incidență de 2 - 4 cazuri/1 milion de locuitori. În cazul populației pediatrice (aprox 9 - 10% din totalul cazurilor de PTTd), există caracteristici similare: preponderența la fete (sex ratio: 2,5 F/1 M), cu o distribuție a vârstei la diagnostic între 4 luni și 17 ani, cu o mediană de 13 ani.

Purpura trombotică trombocitopenică dobândită (pTTD) este o afecțiune fulminantă în care este prezentă următoarea pentadă clinică:

- Trombocitopenie, epistaxis, vânătăi, peteșii, gingivoragii, hemoptizii, sângerări gastrointestinale;
- Anemie hemolitică microangiopatică;
- Afectare neurologică: pareză, afazie, disartrie, tulburări vizuale însoțite de hemoragii retiniene, AVC, convulsii, comă;
- Afectare renală (mai ales, în sindromul hemolitic uremic) cu hematurie, proteinurie, creșterea ureei și creatininei;

- Febră variabilă (> 37,5 grade C), paloare, astenie, artralгии, mialгии.
- PTTd este cauzată de o deficiență severă a metaloproteazei ADAMTS 13 ca urmare a prezenței autoanticorpilor inhibitori. Scăderea activității ADAMTS 13 duce la o acumulare a multimerilor Factorului von Willebrand care se leagă de trombocite și induce agregare plachetară.

Apariția 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) și utilizarea de estrogeni,
- neoplasme,
- infecții (HIV/SIDA, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli),
- medicamente (Chinină, Ticlopidin, Ciclosporină, Clopidogrel),
- transplant de celule stem,
- operații pe cord,
- forme familiale.

Diagnosticul de PTTd poate fi confirmat în cazul în care activitatea ADAMTS 13 < 10% și sunt prezenți anticorpii anti-ADAMTS 13 la testele de laborator (testare ADAMTS 13 cantitativă sau semi-cantitativă).

Deoarece accesul la testarea ADAMTS 13 este limitativ și PTTd este considerată o urgență medicală, nu este recomandat să se aștepte rezultatele ADAMTS 13, ci se recomandă începerea tratamentului pe baza semnelor și simptomelor clinice.

### **III. Tratament**

#### **Doze:**

Prima doză

Injectie intravenoasă cu Caplacizumab 10 mg, administrată înainte de plasmafereză.

Doze ulterioare

Administrare subcutanată zilnică de Caplacizumab 10 mg după încheierea fiecărei ședințe de plasmafereză, pe toată durata plasmaferezei administrate zilnic, urmată de o injecție 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 și continuarea administrării subcutanate zilnice de Caplacizumab 10 mg până la remiterea semnelor bolii imunologice preexistente (de exemplu, normalizarea constantă a nivelului activității ADAMTS 13 (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 Caplacizumab, 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. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80).

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Hemoragie activă semnificativă clinic

Tratamentul cu Caplacizumab 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 reinițiat numai la recomandarea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu microangiopatie trombotică.

Risc crescut de hemoragie

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, inițierea sau continuarea tratamentului cu anticoagulate orale sau cu heparină în doză crescută necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

Deși în studiile clinice nu s-a observat un risc crescut de hemoragie, tratamentul concomitent cu agenți antiplachetari și/sau a heparinei cu greutate moleculară mică (LMWH) necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă la pacienții cu coagulopatii.

Din cauza unui risc de hemoragie posibil crescut, utilizarea Caplacizumab la pacienții cu coagulopatie preexistentă (de exemplu hemofilie, deficite ale altor factori de coagulare) va fi însoțită de monitorizarea clinică atentă.

La pacienții care vor fi supuși intervențiilor chirurgicale

În cazul în care un pacient va fi supus unei intervenții chirurgicale electivă 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 intervenția planificată. De asemenea, pacientul trebuie să informeze medicul care supraveghează tratamentul cu Caplacizumab în ceea ce privește procedura planificată.

Dacă este necesară efectuarea intervenției chirurgicale în regim de urgență, trebuie avută în vedere utilizarea concentratului de factor von Willebrand pentru a corecta hemostaza.

Insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică severă nu s-au efectuat studii validate cu Caplacizumab și nu sunt disponibile date privind utilizarea Caplacizumab la aceste grupe de pacienți.

Utilizarea Caplacizumab la această grupă de pacienți necesită evaluarea raportului beneficiu/risc și monitorizarea clinică atentă.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Deși experiența privind utilizarea Caplacizumab la vârstnici este limitată, nu există dovezi care să sugereze că sunt necesare ajustarea dozei sau precauții speciale la pacienții vârstnici.

Trebuie evitate injecțiile în zona peri-ombilicală, iar injecțiile consecutive nu trebuie administrate în același cadran abdominal.

Pacienții sau persoanele care îi îngrijesc sunt în măsură să administreze injectabil medicamentul după instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției subcutanate.

Răspunsul complet la tratament se definește printr-un număr constant de trombocite peste  $150 \times 10^9/\text{mmc}$ , fără semne de hemoliza și o stare generală bună. Persistența anticorpilor anti ADAMTS 13 sau reparația lor este responsabilă de recăderea (exacerbarea) bolii. Trebuie monitorizată activitatea ADAMTS 13.

Pacientul este diagnosticat cu o formă de boală refractară dacă nu întrunește criteriile de remisiune după 30 zile de tratament sau dacă nu menține un răspuns durabil până la ziua 60.

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (zaharoză, acid citric anhidru, citrat trisodic dihidrat, polisorbat 80). în cazul hemoragiei semnificative clinic, neresponsivă la terapia hemostatică, cu acordul medicului chirurg/stomatolog cu 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale electivă, unei proceduri stomatologice invazive sau altor intervenții invazive.

### VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea hematologie, respectiv medicii din specialitatea oncologie și hematologie pediatrică, din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM

### 1. Adulți

#### I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienților adulți cu trombocitopenie imună primară (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

#### II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh  $\geq 7$ ) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agonști ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

#### III. Tratament

Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;
- doza inițială de romiplostim este de 1  $\mu\text{g/kg}$ , în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;
- calcularea dozei:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                               |   |                                                     |   |                                    |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------|---|------------------------------------|----------------------|
| Greutatea*) în kg x Doza exprimată în $\mu\text{g/kg}$ = Doza individuală a pacientului exprimată în $\mu\text{g}$                                                                                                                                                                                             |                                               |   |                                                     |   |                                    |                      |
| Doza în $\mu\text{g}$ x 1 ml/500 $\mu\text{g}$ = 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 inițiază tratamentul cu 1 $\mu\text{g/kg}$ de romiplostim.<br>Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 $\mu\text{g/kg}$ = 75 $\mu\text{g}$<br>Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 $\mu\text{g}$ x 1 ml/500 $\mu\text{g}$ = 0,15 ml |                                               |   |                                                     |   |                                    |                      |
| Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:<br>- Dacă doza individuală a pacientului este $\geq 23 \mu\text{g}$                                                                                                                                                                             |                                               |   |                                                     |   |                                    |                      |
| Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare                                                                                                                                                                                                                                                             | Conținutul total de romiplostim al flaconului |   | Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile |   | Cantitatea administrată și volumul | Concentrația finală  |
| 250 $\mu\text{g}$                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 375 $\mu$                                     | + | 0,72 ml                                             | = | 250 $\mu\text{g}$ în 0,5 ml        | 500 $\mu\text{g/ml}$ |

- ajustarea dozelor:

- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite  $\geq 50 \times 10^9/l$ ;
- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ( $\geq 50 \times 10^9/l$  timp de cel puțin 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 menține numărul de trombocite în limitele recomandate;
- doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depășită;

| Numărul trombocitelor ( $\times 10^9/l$ ) | Acțiune                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50                                      | Se crește 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.<br>După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/l$ , tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg. |

- Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub  $50 \times 10^9/l$  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 ( $200 \times 10^9/l$ ) și întreruperea tratamentului ( $400 \times 10^9/l$ ), conform raționamentului clinic.

- Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau autoadministrare.

Pacienții adulți care au un număr stabil de trombocite  $\geq 50 \times 10^9/l$  timp de cel puțin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să își autoadministreze soluția injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care îi îngrijește. Pacienții eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiți cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienții trebuie observați din nou în timpul procesului de reconstituire și administrare a Romiplostinum. Pacienților care demonstrează abilitatea de reconstituire și 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 crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
- eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
- semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- necomplianța pacientului.

**V. Prescriptori:** Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.

## **2. Copii cu vârsta de un an și peste**

### **I. Criterii de includere**

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu trombocitopenie imună primară (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

## II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh  $\geq 7$ ) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agoniști ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

## III. Doze

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială de romiplostim este de 1  $\mu\text{g/kg}$ , în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               |                                                                                                                                                     |                                                     |   |                                    |                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---|------------------------------------|---------------------|
| Doza individuală a pacientului (µg)              | Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în µg/kg<br>La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.<br>• La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni. |                                               |                                                                                                                                                     |                                                     |   |                                    |                     |
| Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 µg | Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               |                                                                                                                                                     |                                                     |   |                                    |                     |
|                                                  | Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conținutul total de romiplostim al flaconului |                                                                                                                                                     | Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile |   | Cantitatea administrată și volumul | Concentrația finală |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               |                                                                                                                                                     |                                                     |   |                                    |                     |
|                                                  | 250 µg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 375 µg                                        | +                                                                                                                                                   | 0,72 ml                                             | = | 250 µg în 0,5 ml                   | 500 µg/ml           |
|                                                  | Concentrația rezultată este 500 µg/ml.<br>Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/500 µg/ml<br>(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)<br>Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 mcg/kg de romiplostim.<br>Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 µg /kg = 75 µg<br>Cantitatea corespunzătoare de Nplate care trebuie injectată = 75 µg x 1 ml/500 µg = 0,15 ml                    |                                               |                                                                                                                                                     |                                                     |   |                                    |                     |
| Dacă doza individuală a pacientului este < 23 µg | Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea.<br>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                               |                                                                                                                                                     |                                                     |   |                                    |                     |
|                                                  | Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                               | Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit |                                                     |   | Concentrația după diluare          |                     |
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               |                                                                                                                                                     |                                                     |   |                                    |                     |



|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |           |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
|         | 250 µg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2,25 ml | 125 µg/ml |
|         | Concentrația rezultată este 125 µg/ml.<br>Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (µg)/125 µg/ml<br>(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |           |
| Exemplu | În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 µg/kg de romiplostim.<br>Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg<br>Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte.<br>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise.<br>Concentrația rezultată este 125 µg/ml.<br>Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml |         |           |

#### Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ( $\geq 50.000/\mu\text{l}$  timp de cel puțin 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 menține numărul de trombocite în limitele recomandate. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

| Numărul trombocitelor ( $\times 10^9/\text{l}$ ) | Acțiune                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50                                             | Se crește 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.<br>După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/\text{l}$ , tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg. |

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub  $50 \times 10^9/\text{l}$  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 ( $200 \times 10^9/\text{l}$ ) și întreruperea tratamentului ( $400 \times 10^9/\text{l}$ ), conform raționamentului clinic.

Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau de către aparținătorii care au fost instruiți să administreze copiilor medicația; nu este permisă autoadministrarea la copii și adolescenți

#### 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 crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);

2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;

3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
4. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
5. necomplianța pacientului.

#### **V. Prescriptori:**

Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG**

#### **A. ADULȚI**

##### **I. Indicația terapeutică**

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

##### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu TIP 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 pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh  $\geq 5$ ) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă.

##### **IV. Tratament**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

##### **1. Mod de administrare:**

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenți (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc)

##### **2. Doze:**

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție 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 și menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\text{microl}$ .
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.
- Ajustările dozei se fac în funcție 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 inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

##### **Ajustarea dozelor:**

- După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\text{microl}$ , necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.

- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ( $\geq 50000/\text{microl}$  timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

| Număr de trombocite                                             | Ajustarea dozei sau răspuns                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $< 50000/\text{microl}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament | Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.                                                                                                                                                                                   |
| $\geq 50000/\text{microl}$ până la $\leq 150000/\text{microl}$  | Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.                                                                       |
| $> 150000/\text{microl}$ până la $\leq 250000/\text{microl}$    | Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.                                                                                                  |
| $> 250000/\text{microl}$                                        | Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.<br>Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100000/\text{microl}$ , reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg. |

\* La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

- La pacienții 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 aștepte cel puțin 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 necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

### 3. Monitorizarea tratamentului:

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial 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 și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).

- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.

- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe.

- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

#### **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește 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.

- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3$  ori limita superioară a valorii normale  $\times$  [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3 \times$  față de valorile inițiale, sau  $> 5 \times$  LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive sau
- persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
- însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
- însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică

- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Considerații speciale**

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.

- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza

- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

#### **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.

### **B. COPII**

#### **I. Indicația terapeutică**

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și 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 pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh  $\geq 5$ ) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă.

### IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

#### 1. Mod de administrare:

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenți (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc)

#### 2. Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție 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 și menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\text{microl}$ .
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi (Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani).
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani).
- Ajustările dozei se fac în funcție 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 inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

#### Ajustarea dozelor:

- După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite  $\geq 50000/\text{microl}$ , necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ( $\geq 50000/\text{microl}$  timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

| Număr de trombocite                          | Ajustarea dozei sau răspuns                                 |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| < 50000/microl după cel puțin 2 săptămâni de | Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi. |

| tratament                                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 50000/\text{microl}$ până la $\leq 150000/\text{microl}$ | Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.                                                                       |
| $> 150000/\text{microl}$ până la $\leq 250000/\text{microl}$   | Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.                                                                                                  |
| $> 250000/\text{microl}$                                       | Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.<br>Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100000/\text{microl}$ , reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg. |

\* La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

- La pacienții 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 aștepte cel puțin 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 necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

#### **3. Monitorizarea tratamentului:**

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial 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 și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).

- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.

- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe.

- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

#### **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește 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.

- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3$  ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3$  x față de

valorile inițiale, sau  $> 5 \times \text{LSVN}$ , oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive sau
- persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
- însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
- însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Considerații speciale**

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi
- La întreruperea tratamentului, este posibilă reparația trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza
- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

#### **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de medicii pediatri, cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 65, cod (B03XA03): DCI EPOETINUM ZETA**

#### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuși dializei, dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

#### **Tratament**

##### **Obiectivul tratamentului**

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp, riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

#### **Doze**

##### **Doza inițială**

Este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, subcutanat sau intravenos la bolnavii hemodializați și la cei predializați, și de 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână la bolnavii dializați peritoneal.

##### **Ajustarea dozei inițiale**

Se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă:

1. dacă Hb crește cu mai mult de 1 g/dL la 2 săptămâni, se reduce doza cu 50%;

2. dacă Hb crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 50%;

3. dacă Hb crește cu 0,5 - 1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE nu se modifică.

Doza maximă nu trebuie să depășească 200 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

### **Doza de întreținere**

După atingerea Hb țintă, doza de ASE trebuie redusă până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb, administrată subcutanat sau intravenos.

Doza săptămânală totală recomandată este între 75 și 300 UI/kg pentru bolnavii hemodializați.

Pentru bolnavii dializați peritoneal, doza recomandată este între 25 și 50 UI/kg de 2 ori pe săptămână în 2 doze egale.

Pentru bolnavii predializați, doza maximă nu trebuie să depășească 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 întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL.

### **Tratamentul cu epoetinum zeta este întrerupt dacă:**

1. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați 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 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu epoetin.

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 66, cod (B03XA03M): DCI METOXI-POLIETILENEGLICOL EPOETIN BETA**

### **Indicații**

Tratamentul anemiei (hemoglobină sub 11 g/dL) din Boala cronică de rinichi, atât la pacienții în faza predializă cât și la pacienții supuși dializei dacă au fost excluse alte cauze ale anemiei și a fost atins echilibrul fierului optim pentru eritropoieză (feritină serică peste 200 ng/mL și indice de saturare a transferinei peste 20%).

### **Tratament**

#### **Obiectivul tratamentului**

Obiectivul tratamentului este menținerea hemoglobinei pacientului între 10 și 12 g/dL, pentru a reduce simptomatologia asociată anemiei, a evita transfuziile, minimalizând în același timp riscul reacțiilor adverse (accident vascular cerebral, tromboza căii de abord vascular).

### **Doze**



1. Doza inițială a. la pacienții în faza predializă doza recomandată este de 1,2 micrograme/kg, administrată o dată pe lună în injecție unică subcutanată sau 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni în injecție unică intravenoasă sau subcutanată b. la pacienții dializați 0.6 mcg/kg odată la două săptămâni (bolnavii cu transplant sau cu diabet zaharat pot necesita doze mai mari), în injecție unică intravenoasă sau subcutanată

Ajustarea dozei se face în funcție de valorile hemoglobinei determinate din două în două săptămâni, până la atingerea hemoglobinei țintă, dar nu mai frecvent de o dată pe lună:

a. dacă Hb crește 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 crește cu mai puțin de 0,5 g/dL la 2 săptămâni, se crește doza cu 25%;

c. dacă Hb crește cu 0,5-1 g/dL la 2 săptămâni, doza de ASE (agenți de stimulare a eritropoezei) nu se modifică.

2. După atingerea Hb țintă, doza de metoxipolietilenglicol epoietin beta se reduce cu 25% pe lună până la doza de întreținere, respectiv doza minimă care asigură menținerea nivelului țintă al Hb. Administrarea se face pe cale subcutanată sau intravenoasă, o dată la două săptămâni sau subcutanată o dată pe lună. La pacienții tratați 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 întreținere este continuată nedefinit, atât timp cât hemoglobina se menține între 11 - 12 g/dL.

Tratamentul cu MPGE este întrerupt dacă:

a. media ultimelor trei determinări lunare ale hemoglobinei la bolnavi tratați 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 unități de masă eritrocitară pentru menținerea nivelului Hb), hiporegenerativă (scăderea numărului de reticulocite sub  $10 \times 10^9/L$ ) și hipoplazie sau aplazie exclusivă a seriei roșii (sub 5% eritroblaști, fără infiltrare la examenul măduvei osoase, celularitate medulară normală, cu dovada blocării maturării precursorilor seriei roșii) și evidențierea anticorpilor serici blocați anti-eritropoietină.

### **Monitorizare**

1. Hemoglobina trebuie monitorizată la două săptămâni până la atingerea dozei de întreținere și lunar după stabilirea dozei de întreținere.

2. Indicele de saturare a transferinei și feritina serică trebuie monitorizate la trei luni, pe toată durata tratamentului cu metoxipolietilenglicol epoietin beta.

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea nefrologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 67, cod (B06AC01): DCI INHIBITOR DE ESTERAZĂ C1, UMANĂ**

### **I. Indicații terapeutice**

Inhibitorul de esterază C1, umană (pdC1-INH) este un produs derivat din plasmă umană, indicat pentru:

**A.** tratamentul și prevenția pre-procedurală al episoadelor de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).

**B. prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent la adolescenți și adulți.**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiență de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și 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 și 2, sunt cauzate de mutațiile genetice de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1 mioferlinei sau a heparansulfat3Oulfotransferazei. În multe cazuri de AEE cu valori normale ale C1-INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere colicativă severă, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical

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

Atacurile de AEE apar imprevizibil și 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.

## **II. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2. În cazuri speciale diagnosticul se stabilește prin testare genetică, cu identificarea mutației la nivelul genei SERPING1.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (mutații la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

## **III. Criterii de includere în tratament**

**A. tratament de urgență (al atacurilor) și prevenție pre-procedurală - pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.**

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

**B. prevenirea episoadelor acute de angioedem ereditar (AEE) recurent - pdC1-INC 2000 UI pacienți adolescenți și adulți cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.**

pdC1-INH 100 UI/ml - pacienți adolescenți, adulți și copii (6 - 11 ani) cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE.

Recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză

În primul an tratamentul va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Se va iniția cu precauție tratamentul cu pdC1-INH 2000 UI la pacienții cu tulburări de coagulare. (Tromboza a apărut în încercările de tratament cu doze mari de C1-INH cu administrare i.v. La dozele recomandate pentru administrare subcutanată, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între evenimentele tromboembolice și utilizarea concentratului de C1-INH.)

În caz de sarcină/intenție de sarcină se va anunța medicul curant în vederea deciziei inițierii/continuării tratamentului.

Există date limitate, dar care nu sugerează un risc crescut, ca urmare a utilizării medicamentelor cu inhibitor uman de esterază C1, la gravide. Inhibitorul uman de esterază C1 este un component fiziologic al plasmei umane.

Nu există informații cu privire la excreția pdC1-INH în laptele uman, efectul asupra sugarului alăptat sau efectele asupra producției de lapte.

Fertilitatea: inhibitorul uman de esterază C1 este un component fiziologic al plasmei umane. Nu s-au realizat studii cu pdC1-INH referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale.

#### **IV. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu pdC1-INH pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

În rarele cazuri în care răspunsul la pdC1-INH nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

#### **V. Mod de administrare**

##### **a) pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI**

- pdC1-INH se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, sub 2 denumiri comerciale, respectiv Cinryze 500 UI (pdC1-INH 100 UI/ml) și Berinert (pdC1-INH 500 UI).

- Un flacon de pdC1-INH soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.

- Soluția preparată se administrează prin injectare intravenoasă fiind aprobat și pentru autoadministrare.

- După reconstituire medicamentul trebuie utilizat imediat, cu un debit de 1 ml/minut

- Temperatura de păstrare a medicamentului este între 15 și 25° C.

##### **b) pdC1-INH 2000 UI**

- pdC1-INH 2000 UI se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sub denumirea comercială Berinert (pdC1-INH 2000 UI).

- Soluția preparată se administrează prin injectare subcutanată fiind aprobat și pentru autoadministrare.

- Locul recomandat pentru injectarea subcutanată este zona abdominală, iar viteza de administrare este cea tolerată de către pacient.

- După reconstituire medicamentul trebuie utilizat, de preferat, imediat sau în decurs de maxim 8 ore și trebuie păstrată doar în flacon! Nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți în seringă.

- pdC1-INH 2000 UI se va păstra la temperaturi de sub 30° C. Produsul nu va fi congelat și nu va fi utilizat după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie.

- Flaconul se va ține în cutie, pentru a fi protejat de lumină!

- pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI respectiv 2000 UI

- Se recomandă notarea datei, volumului administrat și numărului lotului medicamentului utilizat în jurnalul pacientului.

- Fiind un derivat de plasmă umană, la pacienții cu administrări repetate/regulate, se va lua în considerare vaccinarea adecvată antihepatită A și B.

- pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI, 2000 UI poate fi administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă, genetică medicală sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

- Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că a fost oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

### **Doze:**

#### **A. Tratamentul atacurilor de angioedem ereditar: pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI**

##### **a. Adulți și adolescenți (12 - 17 ani):**

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000 UI, administrat prin injecție 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 injecție intravenoasă la primele semne de atac.

##### **b. Copii (2 - 11 ani):**

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000 UI, administrat prin injecție 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 injecție intravenoasă

- Greutate 10 - 25 kg:

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 500 UI, administrat prin injecție 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 injecție intravenoasă

#### **B. Tratamentul pre-procedural: - pdC1-INH 100 UI/ml, 500 UI**

Indicații: intervenții/proceduri medicale, chirurgicale și stomatologice

##### **a. Adulți:**

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii

- pdC1-INH 500 UI: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

##### **b. Adolescenți (12 - 17 ani):**

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

##### **c. Copii (2 - 11 ani):**

Greutate > 25 kg:

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

- Greutate 10 - 25 kg

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 500 UI, administrat prin injecție intravenoasă în decurs de 24 de ore înaintea procedurii sau

- pdC1-INH 500 UI: 15 - 30 UI/kg masă corporală, administrat prin injecție intravenoasă, cu mai puțin de 6 ore înaintea procedurii

### **C. Tratamentul curativ de lungă durată (prevenția de rutina a atacurilor): pdC1-INH 100 UI/ml, 2000 UI**

Indicații: recomandarea se va stabili individualizat în funcție de severitatea bolii

#### **a. Adulți și adolescenți (12 - 17 ani):**

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 1000 UI, administrat prin injecție intravenoasă la interval de 3 - 4 zile, cu posibilitatea ajustării dozei în funcție de răspunsul individual.

- pdC1-INH 2000 UI- doza recomandată este de 60 UI/kg masă corporală de 2 ori pe săptămână (la interval de 3 - 4 zile), administrat prin injectare subcutană

#### **b. Copii (6 - 11 ani):**

- pdC1-INH 500 UI, 100 UI/ml: 500 UI, administrat prin injecție intravenoasă o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

#### **Observație!**

Pe tot parcursul tratamentului de prevenție de rutina a atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și 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 urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. 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 ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

pdC1-INH (100 UI, 500 UI) și pdC1-INH 2000 UI poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă, genetică medicală sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul atacului (de urgență): pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri, în funcție de vârsta pacientului.

În caz de tratament pre-procedural, se va prescrie o doză de medicație, în funcție de vârsta pacientului.

Pentru tratamentul curativ de lungă durată, inițial se va prescrie doza de pdC1-INH necesară pentru 1 lună de tratament, în funcție de vârsta pacientului, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și 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 eficiența tratamentului și va indica continuarea/întreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 68, cod (B06AC02): DCI ICATIBANTUM**

### **I. Definiție**

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

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

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

### **II. Diagnostic**

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

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

### **III. Indicații terapeutice**

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

### **IV. Criterii de includere în tratament**

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

### **V. Criterii de excludere din tratament**

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

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt

(de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

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

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

## **VI. Mod de administrare**

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

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

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

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

## **VII. Doze**

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

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

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

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

La copil nu se administrează doza/atac.

## **VIII. Monitorizarea tratamentului**

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

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

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

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

## **IX. Prescriptori**

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

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

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

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 69 cod (C002I): DCI ALPROSTADILUM**

### **I. Definiția afecțiunii:**

Boala arteriala periferica (BAP) a membrelor inferioare - evoluția progresivă către obliterarea arterelor cu constituirea sindromului de ischemie cronică periferică, determinată de diferite boli de sistem, variate din punct de vedere etiopatogenic, morfopatologic și clinic. BAP DE TIP DEGENERATIV:

- aterosclerotică - dezvoltarea de leziuni ateromatoase la nivelul intimei, segmentare, necircumferențială

- senile - predomină scleroza și depunerile de calciu, fiind circumferențiale

- 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 și venele la indivizi tineri 20 - 40 ani

- apare la mari fumători, de sex masculin

- evoluează inexorabil spre necroza extremităților

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

- Stadiul I: alterarea perfuziei tisulare fără semne clinice sau acuze subiective

- Stadiul II: alterarea perfuziei însoțită de claudicație intermitentă;

- Stadiul III: durere ischemică de repaus;

- Stadiul IV: ulcerăție ischemică, necroză, gangrene.

### **III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.), pentru tratamentul medical vasodilatator:**

Pacienții diagnosticați cu BAP a membrelor inferioare, stadiile II - IV după clasificarea Fontaine, care au membrul inferior viabil și la care procedeele de revascularizare sunt imposibile, au șanse de succes reduse, au eșuat anterior sau, mai ales, când singura opțiune rămasă este amputația.

### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) medical vasodilatator prostaglandine (Alprostadil)**

#### **NOTĂ:**

Administrarea se face în spital, sub supraveghere medicală. Soluția trebuie administrată imediat după reconstituire. În situația în care, după primele 2-3 zile de administrare, pacientul nu prezintă reacții adverse sau complicații, tratamentul cu administrare intravenoasă poate fi continuat în regim ambulatoriu, sub supraveghere medicală, dacă medicul curant apreciază ca



exista în ambulatoriu personal specializat în monitorizarea funcției cardiovasculare și facilități de îngrijire adecvate.

Administrare intravenoasă:

Doza recomandată este de 40 µg alprostadil (2 fiole x 20 µg /ml), diluată în 50 - 250 ml soluție 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 până 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 soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 3 ore.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl), tratamentul trebuie început cu o doză de 10 -20 µg alprostadil diluată în 50 ml soluție salină izotonă, administrată în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 2 ore, de două ori pe zi. În funcție de evoluția clinică, doza poate fi crescută în 2 - 3 zile la doza uzuală recomandată (40 µg alprostadil).

Administrare intraarterială: (de excepție)!

Doza recomandată este de 10 µg alprostadil (½ fiolă de 20 µg/ml), diluată în 50 ml soluție 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 prezența necrozelor, doza poate fi crescută la 20 µg alprostadil (o fiolă x 20 µg/ml), atât timp cât toleranța 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 și minut, administrată cu pompa de perfuzare pe o perioadă de 12 ore (echivalentul a ¼ - 1½ fiole de alprostadil 20 µg/ml), în funcție de toleranță și de gravitatea afecțiunii.

Administrare intravenoasă și intraarterială:

Volumul lichidian perfuzat pacienților cu insuficiență renală și celor care datorită unei afecțiuni cardiace prezintă riscuri, trebuie restricționat 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 depășească 4 săptămâni.

**V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Pacienții care primesc alprostadil, în special cei cu tendință la dureri intense, insuficiență cardiacă, edeme periferice sau insuficiență renală (clearance-ul creatininei > 1,5 mg/dl) trebuie atent monitorizați pe durata fiecărei administrări. Trebuie efectuat frecvent controlul funcției cardiace (monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace și a echilibrului hidric) și, dacă este necesar, monitorizarea greutateii, măsurarea presiunii centrale venoase și monitorizare ecocardiografică.

Pentru a evita apariția simptomelor de hiperhidratare, volumul de alprostadil perfuzat nu trebuie să depășească 50 - 100 ml pe zi (pompa de perfuzat), iar timpul de perfuzat trebuie respectat întocmai.

Înainte de externarea pacientului trebuie stabilizată funcția cardiovasculară.

Alprostadil trebuie administrat de către medici cu experiență în tratarea BAP a membrilor inferioare, care sunt familiarizați cu monitorizarea funcției cardiovasculare și dispun de facilități de îngrijire adecvate, în unități specializate.

În caz de apariție a reacțiilor adverse se recomandă scăderea ratei de perfuzie sau întreruperea administrării.

Unele din medicamentele cu substanța activă alprostadil conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze aceste medicamente.

Prudență la pacienții care utilizează concomitent alte vasodilatatoare sau anticoagulante.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la alprostadil sau la oricare dintre excipienți.
- Disfuncții cardiace cum sunt insuficiență cardiacă clasa III și IV (conform clasificării NYHA), aritmie cu modificări hemodinamice relevante, boală coronariană insuficient/neadecvat controlată, stenoză și/sau insuficiență mitrală și/sau aortică. Istoric de infarct miocardic în ultimele șase luni.
- Edem pulmonar acut sau istoric de edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Boală pulmonară cronică obstructivă severă (BPCO) sau boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Infiltrat pulmonar diseminat.
- Insuficiență hepatică acută sau insuficiența hepatică severă cunoscută (inclusive în antecedente)
- Istoric de accident vascular cerebral în ultimele 6 luni.
- Tendință la sângerare cum este cea existentă la pacienții cu ulcer gastric și/sau duodenal activ sau la cei cu politraumatisme.
- Disfuncție renală (oligoanurie)
- Femei gravide sau care alăptează.

#### **VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 pacienți au conversie de la stadiile III - IV la stadiul II. Se recomandă monitorizarea pacienților la fiecare 6 luni sau mai repede dacă este nevoie. Pentru acei pacienți care avansează din nou spre stadiile III - IV se recomandă reluarea terapiei de 3 - 4 săptămâni. Există evidențe clinice foarte bune pentru repetarea curelor de 3

- 4 săptămâni de până la 4 ori. Dacă pacientul este cunoscut de medicul curant, a tolerat bine tratamentul, cura poate fi repetată în ambulator.

**VIII. Prescriptori** - Evaluarea clinică a pacienților, recomandarea terapeutică și inițierea tratamentului se face de către medici de specialitate cu experiență în tratarea BAP a membrilor inferioare.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 70, cod (C003I): DCI IVABRADINUM**

#### **I. INDICAȚII**

- Tratamentul bolii coronariene ischemice
- Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană ischemică și ritm sinusal. Ivabradina este indicată:
  - la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante
  - în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de betablocant și a căror frecvență cardiacă este > 60 bpm.

#### **II. TRATAMENT**

Tratamentul se începe cu doza de 2 x 5 mg/zi și în funcție de efectul clinic și cel asupra frecvenței cardiace (care se recomandă a nu se scădea sub 50 bătăi/min.), doza se crește la 2 x 7,5 mg/zi.

#### **III. PRESCRIPTORI**

Tratamentul este inițiat de medici cardiologi/medici specialiști de medicină internă și medici de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 71, cod (C004I): DCI ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI**

**I. INDICAȚIE**

- Post-infarct miocardic cu fracție de ejeție < 50% pentru scăderea riscului de moarte subită
- în dislipidemiile cu hipertrigliceridemie tipul IV în monoterapie, tipul IIb/III în combinații cu statine când controlul trigliceridelor este insuficient.

**II. Stadializarea afecțiunii**

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

- nivel al trigliceridelor > 500 mg/dL

**IV. Tratament** (doze, condițiile 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 și periodicitate)**

Se recomandă ca agenții de normalizare ai nivelului lipidelor să fie utilizați numai atunci când s-au realizat încercări rezonabile de a obține rezultate satisfăcătoare prin metode non-farmacologice. Dacă se decide pentru utilizarea acestor agenți, pacientul trebuie informat că utilizarea acestor medicamente nu reduce importanța dietei.

Tratamentul cu acid omega-3-esteri etilici se întrerupe la pacienții 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 oportunității continuării tratamentului prin monitorizarea regimului igienico-dietetic și 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 inițiat de medici în specialitatea cardiologie/medicină internă, diabet și boli de nutriție, nefrologie și este continuat de către medicii de familie pe baza scrisorii medicale, în doză și pe durata recomandată de medicul care inițiază tratamentul.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 72, cod (C008N): DCI IRBESARTANUM**

**Definiții**

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 și 30 - 300 mg/g creatinină

la femeie, dacă 2 determinări din 3 sunt pozitive în interval de 6 luni, în absența infecțiilor urinare, a DZ dezechilibrat, HTA necontrolate și a insuficienței cardiace.

### **Indicații**

Irbesartanum este indicat în tratamentul de primă linie al bolii cronice de rinichi diabetice cu: microalbuminurie asociată sau nu cu HTA și eRFG > 60 mL/min sau macroalbuminurie asociată cu HTA și eRFG > 30 mL/min.

### **Tratament**

#### **Obiective**

- a. Disparația/reducerea/reducerea progresiei microalbuminuriei spre macroalbuminurie;
- b. Reducerea macroalbuminuriei cu 50% după 6 luni;
- c. Reducerea degradării funcției renale.

#### **Doze**

300 mg/zi, în priză unică.

#### **Întreruperea tratamentului**

Este indicată numai în caz de efecte adverse: creșterea cu > 30% a creatininei serice față de valoarea bazală, în absența altor cauze de hipoperfuzie renală, este sugestivă probabil de stenoză semnificativă de arteră renală și impune evaluare și tendința la hiperkaliemie, necorectată prin regim sau medicații asociate.

Lipsa de răspuns a microalbuminuriei (lipsa normalizării sau evoluția 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**

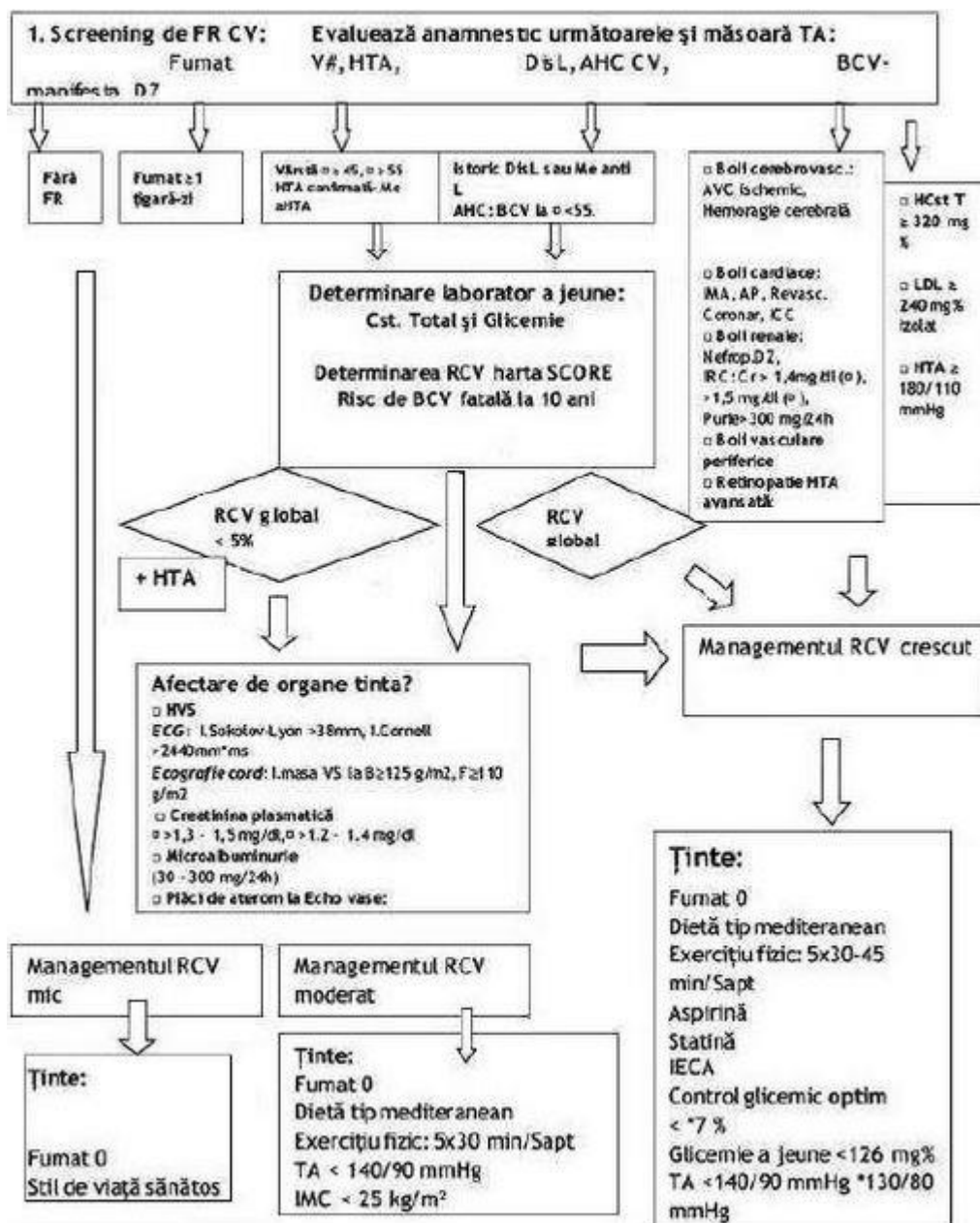
La bolnavii aflați sub tratament vor fi monitorizate lunar, în primele trei luni și apoi trimestrial: microalbuminuria (determinare în spot urinar: raport albumină/creatinină urinară) sau macroalbuminuria (determinare cantitativă), eRFG (determinarea creatininei serice) și potasiul seric.

#### **Prescriptori**

Medici nefrologi și diabetologi.

#### **Evaluarea riscului cardiovascular global și managementul riscului - Algoritm**

Numele pacientului \_\_\_\_\_ Sex \_\_\_\_\_ Vârsta \_\_\_\_\_



## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 73 cod (C02KX02): DCI TAFAMIDIS

### Indicații:

**Indicația 1:** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie simptomatică stadiul 1 pentru a întârzia progresia afectării neurologice periferice.

**Indicația 2:** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic sau ereditară la pacienți adulți cu cardiomiopatie (ATTR-CM)

### Posologie și monitorizare:

**Pentru indicația 1** - Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în managementul pacienților cu polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină.

Doza: 20 mg o dată pe zi, administrată oral.

Tafamidis trebuie asociat terapiei standard utilizate pentru tratamentul pacienților cu polineuropatie familială amiloidotică cu transtiretină (TTR-FAP). În cadrul acestei terapii standard, medicii trebuie să monitorizeze pacienții și 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 pacienții supuși unui transplant hepatic.

**Pentru indicația 2** - Tratamentul se inițiază sub supravegherea unui medic cu experiență în managementul pacienților 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 pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Administrarea tafamidis la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență.

#### **PRESCRIERE:**

##### **Pentru indicația 1**

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face numai după **stabilirea cu certitudine a diagnosticului de polineuropatie simptomatică determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienții adulți**, într-o clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Tratamentul se poate acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților 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 locuiește bolnavul. Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

##### **Pentru indicația 2**

Inițierea tratamentului cu tafamidis se va face după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei cu transtiretină cu afectare cardiacă la pacienții adulți (peste 18 ani) într-o clinică universitară de cardiologie, de către un medic primar cardiolog.

În caz de suspiciune la pacienții cu antecedente medicale specifice, semne de insuficiență cardiacă sau cardiomiopatie, diagnosticul etiologic trebuie stabilit de către un medic cu experiență în diagnosticul amiloidozei și cardiomiopatiilor.

Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date ecocardiografice, electrocardiografice și de rezonanță magnetică cardiacă.

**Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR** va include date pozitive la cel puțin una din investigațiile următoare :

- scintigrafie cu bifosfonați (captare miocardică de gradul 2 sau 3),
- evaluare histologică (biopsie) din țesuturi unde amiloidul poate fi identificat,
- testare genetică cu secvențierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau wild type). Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor și a dozării lanțurilor ușoare kappa și lambda la nivel plasmatic și/sau urinar și consult hematologic.

Dacă scintigrafia cu bifosfonați pozitivă grad 2 sau 3 este însoțită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă și medici hematologi.

**Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR** se stabilește prin cel puțin două din următoarele:

- modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută pereți ventriculari stângi minim 12 mm, disfuncție sistolică longitudinală, aspect de cardiomiopatie restrictivă),
- modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală minim 12 mm, captare tardivă contrast difuză subendocardică sau circumferențială, kinetică anormală contrast, volum extracelular estimat minim 40%),
- captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonați.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienți cu insuficiență cardiacă în clasă funcțională I, II sau III NYHA. Nu există în acest moment date suficiente care să susțină administrarea Tafamidis în clasa IV NYHA.

Tratamentul se va acorda doar prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program.

Continuarea prescrierii se poate face prin scrisoare medicală în ambulatoriu de către un medic cardiolog din zona teritorială unde locuiește pacientul. La intervale de 6 luni, medicul teritorial va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică și paraclinică în clinica universitară de cardiologie în care s-a inițiat tratamentul.

#### **Grupe speciale de pacienți**

1. **Copii și adolescenți** : nu există date pentru utilizarea tafamidis la copii sau adolescenți
2. **Vârstnici** : nu există o limită superioară a vârstei de administrarea a tafamidis ; nu sunt necesare ajustări de doză în funcție de vârstă ;
3. **Femei de vârstă fertilă** : nu există date de siguranță în timpul sarcinii ; în timpul tratamentului cu tafamidis, precum și o lună după oprirea tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit.
4. **Insuficiență hepatică și renală** : Nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară și moderată. Sunt disponibile date limitate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min). Administrarea tafamidis meglumină la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu a fost studiată, ca urmare se recomandă prudență.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 74, cod (C07FX05): DCI COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)**

##### **1. Definiție afecțiune** - angină pectorală cronică stabilă

**2. Criterii de includere:** terapie de substituție pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți adulți cu ritm sinus normal, a căror afecțiune este deja controlată cu metoprolol și ivabradină administrate separat, în doze similare

##### **3. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucișată între beta-blocante)
- Bradicardie simptomatică
- Șoc cardiogen
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)

- Bloc AV de gradul 2 și 3
- Infarct miocardic acut sau pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) și/sau insuficiență cardiacă severă
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
- Insuficiență cardiacă instabilă sau acută
- Pacienți care urmează tratament inotrop intermitent cu agonști de receptori beta
- Pacienți dependenți de pacemaker (frecvența cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
- Angină pectorală instabilă
- Boală vasculară periferică severă
- Feocromocitom netratat
- Insuficiență 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) și nefazodonă
- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace
- Sarcină, alăptare și 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 dimineața și o dată seara.

Combinația trebuie utilizată doar la pacienții a căror afecțiune 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 frecvenței cardiace, ECG și monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol și ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvența cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienți cu insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică: poate fi administrat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă precauție atunci când se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici: poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### **5. Monitorizarea tratamentului**

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții 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 privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenței cardiace: Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus, înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei.

Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficientă în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferează cu funcția nodului sinusal. La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut. Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizați.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței 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 frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată. Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și 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.

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

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 funcției retiniene nu sunt cunoscute încă.

Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Precauții generale legate de tratamentul cu betablocante

## **6. Prescriptori**

Inițierea 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 poziției nr. 75 cod (C09DX04): DCI  
SACUBITRILUM/VALSARTANUM**

**I. Indicații**

**Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeție redusă.**

**II. Criterii de includere**

**a) În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):**

1) pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiență cardiacă, cu fracție de ejeție redusă, clasele NYHA II, III sau IV:

1.1) în ciuda tratamentului optim cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau blocați de receptor ai angiotensinei (BRA)

sau

1.2) cărora nu li se administrează în prezent IECA sau BRA

2) Fracție de ejeție  $\leq 40\%$  (documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac);

**b) În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:**

Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică agravată, stabilizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejeție  $\leq 40\%$ .

**c) Pentru continuarea terapiei la pacienți aflați pe tratament cronic cu Sacubitrilum/Valsartanum, inițiați în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate:**

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu Sacubitrilum/Valsartanum, la inițiere 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 inițiat la pacienții cu valori plasmaticice 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 apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un IECA, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat timp de cel puțin 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu IECA.

- Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică  $\leq 95$  mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție 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 inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și colestază (Child-Pugh clasa C), la pacienții cu angiedem ereditar sau idiopatic

- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu se inițiază la pacientele însărcinate (nu este recomandată administrarea în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină)

**IV. Administrare**

**Inițiere:** Doza inițială 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 inițială de 24/26 mg de două ori pe zi în funcție de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Sacubitrilum/Valsartanum se poate iniția în următoarele condiții, îndeplinite cumulativ:

- pacienți cu tensiune arterială sistolică  $\geq 100$  mmHg;
- pacienți cărora nu li se administrează concomitent un IECA sau BRA.

**Continuare:** Doza inițială se dublează la 2-4 săptămâni până la atingerea dozei țintă de menținere 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 specialiști 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 fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului. Pentru menținerea beneficiilor clinice, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum trebuie continuat pentru pacienții a căror fracție de ejeție se ameliorează în urma tratamentului (inclusiv dacă fracția de ejeție este peste 40%, sub tratament).

**Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:**

- la pacienții cu insuficiență renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [eGFR] 60 - 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nu este necesară ajustarea dozei;
- la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30 - 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi;
- la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi, conform RCP.

**V. Monitorizarea tratamentului**

La inițierea tratamentului sau în timpul creșterii 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 și a valorilor serice ale potasiului și creatininei.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienții care prezintă factori de risc pentru aceasta, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, cei care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, sau valorile plasmatiche ale potasiului sunt >5,4 mmol/l se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent, scăderea temporară a dozelor sau întreruperea administrării.

**VI. Prescriptori:** medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 76 cod (C10AX14): DCI ALIROCUMABUM**

***I. Indicație terapeutică***

*Adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă precum și la copii și adolescenți cu vârsta de 8 ani și peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HFhe), ca adjuvant la regimul alimentar:*

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemiente la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doza maximă tolerată, sau*
- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemiente la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.*

## **II. Criterii de includere:**

- 1. Copii și adolescenți (vârsta  $\geq 8$  ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (Hfhe),*
- 2. Adulți (vârsta  $\geq 18$  ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau dislipidemie mixtă primară.*
- 3. Ca adjuvant la dietă:*
  - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipidemiente la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau*
  - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipidemiente la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.*

*Diagnosticul de hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și 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 potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.*

## **III. Doze și mod de administrare**

*Doza inițială uzuală de alirocumab este de 75 mg, administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni. La pacienții care necesită scăderi mai ample ale valorii LDL-colesterolului (> 60%), tratamentul poate fi inițiat 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, pediatru sau diabetolog, în funcție de caracteristicile pacientului, cum sunt valoarea LDL-colesterolului la momentul inițierii tratamentului cu alirocumab, obiectivul de LDL-colesterol decis în funcție de riscul cardiovascular specific al pacientului și răspunsul acestuia la tratament.*

*Valorile lipidelor pot fi evaluate după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea sau ajustarea tratamentului, iar dozele pot fi ajustate corespunzător (crescute sau scăzute). Dacă este necesară scăderea suplimentară a valorilor LDL-colesterolului la pacienți tratați 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.*

*Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:*

## **ADULȚI**

| <b>Clase de risc</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Ținta de LDL-colesterol</b>                                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RCV foarte crescut</b> | <p>Indivizi cu cel puțin una din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC și AIT și BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (&gt; 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide.</i></li> <li>• <i>DZ cu afectare de organ țintă sau <math>\geq 3</math> FR majori sau DZ tip 1 și durată &gt; 20 de ani</i></li> <li>• <i>BRC severă (RFG<sub>e</sub> &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</i></li> <li>• <i>Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major</i></li> <li>• <i>SCORE <math>\geq 10\%</math>.</i></li> </ul> | <i>&lt; 55 mg/dl și reducerea cu <math>\geq 50\%</math> din valoarea pre-tratament</i> |
| <b>RCV crescut</b>        | <p>Indivizi cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului &gt; 310 mg/dL sau LDL colesterol &gt; 190 mg/dL sau TA <math>\geq 180/110</math> mmHg</i></li> <li>• <i>Hipercolesterolemie familială fără alt FR major</i></li> <li>• <i>Pacienții cu DZ cu durată <math>\geq 10</math> ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali</i></li> <li>• <i>BRC moderată (RFG<sub>e</sub> = 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</i></li> <li>• <i>SCORE <math>\geq 5\%</math> și &lt; 10%</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        | <i>&lt; 70 mg/dl și reducerea cu <math>\geq 50\%</math> din valoarea pre-tratament</i> |
| <b>RCV moderat</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pacienți cu DZ tineri (&lt; 35 ani în DZ tip 1, &lt; 50 ani în DZ tip 2), cu durată &lt; 10 ani și fără FR adiționali</i></li> <li>• <i>SCORE <math>\geq 1\%</math> și &lt; 5%</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <i>&lt; 100 mg/dl</i>                                                                  |
| <b>RCV scăzut</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>SCORE &lt; 1%</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <i>&lt;115 mg/dl</i>                                                                   |

### **COPII și ADOLESCENȚII cu Hfhe**

Conform criteriilor ESC/EAS bazate pe valorile LDL-colesterolului:

1. La copiii cu antecedente familiale de colesterol crescut sau boală coronariană prematură, pragul diagnostic acceptat este  $\geq 4,0$  mmol/L ( $\geq 160$  mg/dL).

2. Dacă unul dintre părinți prezintă un defect genetic cunoscut, pragul diagnostic pentru copil este  $\geq 3,5$  mmol/L ( $\geq 130$  mg/dL).

Ținta LDL-colesterol

- LDL-colesterol <130 mg/dL la copii cu vârsta  $\geq 10$  ani

- 50% reducere față de valoarea pre-tratament la copii 8 - 10 ani.

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

Alirocumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului.

Pentru a administra doza de 300 mg, se efectuează consecutiv două injecții a câte 150 mg, în două locuri diferite de administrare.

Se recomandă alternarea locurilor de administrare a injecției la fiecare administrare.

Alirocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

*Înainte de utilizare, Alirocumab trebuie lăsat să se încălzească de la sine până la temperatura camerei.*

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

*Până la stabilirea dozei optime (cea cu care se atinge ținta 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 inițial 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.*

#### **V. Contraindicații**

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*

#### **VI. Precauții de administrare**

*Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu alirocumab și inițiat un tratament simptomatic adecvat.*

*Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).*

*Alirocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.*

#### **VII. Întreruperea tratamentului**

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.*

#### **VIII. Prescriptori**

*Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog, pediatru sau internist precum și cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 77, cod (C10BA05): DCI COMBINAȚII (EZETIMIBUM + ATORVASTATINUM)**

**I. Indicație** - Tratament adjuvant la regimul alimentar ca tratament de substituție pentru tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială și nonfamilială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină și ezetimib administrate concomitent în aceleași doze.

**II. Criterii de includere:** tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulții:

- controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

**III. Criterii de excludere:**

Contraindicații:

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (atorvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți;

- Pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmaticice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);

- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;

- Pacienții cu miopatie;

- Pacienții tratați concomitent cu glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C, sau sub tratament temporar cu acid fusidic pentru infecții bacteriene.

#### **IV. Tratament**

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de atorvastatină și ezetimib. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu nivelul țintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor 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 și după stabilirea dozelor adecvate este posibilă din nou schimbarea la combinația cu doză fixă în concentrația corespunzătoare.

- Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat cu sau fără alimente, de preferat în același moment al zilei;

- Trebuie administrat fie cu cel puțin 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**

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

#### **VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 78, cod (C10BA06): DCI COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + EZETIMIBUM)**

#### **I. Definiție - Dislipidemie**

**II. Criterii de includere:** tratamentul hipercolesterolemiei (exceptând hipercolesterolemia heterozigotă familială) la adulții:

- care nu sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină în monoterapie; sau
- ca terapie de substituție la pacienții controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

#### **III. Criterii de excludere:**

Contraindicații:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienți;

- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmaticice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);

- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârstă fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30$  ml/min);
- la pacienții cu miopatie;
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.

#### **IV. Tratament**

- Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului;
- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau amândouă monocomponentele. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu nivelul țintă de lipide, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor 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 puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari;
- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite;
- Utilizarea la pacienții vârstnici: La pacienții cu vârstă peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente.
- Administrarea la pacienții cu insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină  $< 60$  ml/min), doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de rosuvastatină sau a celor două monocomponente. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză.
- Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 5 - 6). Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child Pugh 7 - 9) sau severă (scor Child-Pugh  $> 9$ ). Este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active.
- Rasă: La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute. La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat 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 creștere a expunerii la rosuvastatină. Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică.
- Administrarea la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie: La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de primă intenție. Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat 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 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rhabdomioliză) este crescut în cazul în care este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir).

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

#### **VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 79, cod (C10BX13): COMBINAȚII (ROSUVASTATINUM + PERINDOPRILUM + INDAPAMIDUM)**

#### **I. Indicații**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și care prezintă și una din următoarele afecțiuni concomitente: hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă), dislipidemie mixtă (tip IIb) sau hipercolesterolemie familială homozigotă

#### **II. Criterii de includere**

Pacienți cu vârstă de peste 18 ani care prezintă concomitent următoarele afecțiuni:

1) Hipertensiune arterial esențială

și

2) Una din următoarele tulburări ale metabolismului lipidic:

- Hipercolesterolemie primară (tip IIa incluzând hipercolesterolemia familială heterozigotă),

- Dislipidemie mixtă (tip IIb)

sau

- Hipercolesterolemie familială homozigotă și la care la care tensiunea arterială esențială este controlată adecvat cu rosuvastatină, perindopril și indapamidă administrate individual și concomitent, la aceleași doze ca și în combinația în doză fixă

#### **III. Contraindicații**

- Pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, perindopril, indapamid) sau la oricare din excipienți

- Pacienții cu insuficiență renală severă, cu clearance al creatininei sub 30 ml/min

- Pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmaticice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN);

- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție;

- Pacienții cu miopatie;

- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

#### **IV. Precauții și situații speciale**

- La pacienți cu clearance al creatininei sub 60 ml/min se recomandă o titrare individuală a dozei cu monocomponentele din combinație. La pacienții cu clearance al creatininei peste 60 ml/min nu este necesară modificarea dozei, dar se recomandă monitorizarea frecventă a creatininei serice și a potasemiei în timpul tratamentului

- La pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu este necesară ajustarea dozei.
- La pacienții cu scoruri Child-Pugh 8 și 9 se recomandă monitorizarea funcției hepatice și renale în timpul tratamentului
- La pacienții cu polimorfism genetic cunoscut, se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină (a comprimatelor cu doza mai mică de rosuvastatină), deoarece prezența unor anumite tipuri de polimorfism poate determina creșterea concentrațiilor 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 crește concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir. Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ și, dacă este necesar, tratamentul cu rosuvastatină poate fi întrerupt. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente și rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozelor de rosuvastatină.

## **V. Administrare**

Doza recomandată este de un comprimat pe zi, recomandat dimineața înainte de micul dejun.

Înainte de a trece la combinația în doză fixă, starea clinică a pacienților trebuie să fie controlată cu aceleași doze de substanțe active, administrate individual și concomitent. Doza aleasă trebuie să fie aceeași cu a componentelor individuale ale combinației administrate în momentul schimbării medicației.

În cazul în care este necesară modificarea dozei oricărei substanțe active a combinației, indiferent de motiv (de exemplu, o afecțiune nou diagnosticată, modificarea stării clinice a pacientului sau apariția unei interacțiuni medicamentoase), este necesară trecerea din nou la tratamentul cu componente individuale, pentru determinarea dozelor eficiente.

## **VI. Monitorizare**

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului și a eventualelor efecte adverse care pot apărea.

## **VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, diabet zaharat, medicina de familie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 80, cod (CI01I): DCI BOSENTANUM**

### **Introducere:**

Sclerodermia (SSc) este o afecțiune reumatică rară asociată cu morbiditate și mortalitate crescută. Ulcerațiile digitale sunt o complicație frecventă a bolii afectând 35 - 60% dintre pacienți. 32% dintre pacienții cu SSc au ulcerații recurente sau persistente, 30% au ulcerații severe (cu evoluție spre gangrenă sau necesită simpatetomie). Frecvent ulcerațiile se suprainfectează putând determina osteomielită, gangrenă, amputație sau chiar septicemie. Endotelina-1 este una dintre elementele cheie ale disfuncției endoteliale la pacienții cu sclerodermie, fiind una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare cunoscute și care poate favoriza, de asemenea, fibroza, proliferarea celulară, hipertrofia și remodelarea vasculară și este un factor proinflamator.

Bosentanul este un antagonist dual al receptorilor endotelinei cu afinitate atât pentru receptorii A (ETA), cât și pentru receptorii B (ETB) ai endotelinei.

Studiile la pacienții tratați cu bosentan (studiul RAPIDS-1 și studiul RAPIDS-2) au demonstrat reducerea numărului de ulcerații digitale **noi**, mai puține **ulcere digitale multiple**. Efectul Bosentanului de reducere a numărului de ulcere digitale noi a fost mai pronunțat la pacienții cu ulcere digitale multiple.

Studiile clinice nu au dovedit efecte benefice ale Bosentan-ului în ceea ce privește 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 articulațiile metacarpo-falangiene sau îndeplinirea a 9 puncte din următoarele:

| <b>CRITERIU</b>                          | <b>SUBCRITERIU</b>                                                                                                                                                                                                        | <b>SCOR</b>               |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Afectare cutanată                        | Edem al degetelor                                                                                                                                                                                                         | 2                         |
|                                          | Sclerodactilie                                                                                                                                                                                                            | 4                         |
| Leziuni digitale prezente                | Ulcerații digitale                                                                                                                                                                                                        | 2                         |
|                                          | Cicatrici stelate                                                                                                                                                                                                         | 3                         |
| Telangiectazii                           | Prezente                                                                                                                                                                                                                  | 2                         |
| Anomalii ale capilarelor patului unghial | La examenul capilaroscopic prezența megacapilarelor sau scăderea certă a densității anselor capilare, eventual cu dezorganizarea arhitecturii rețelei capilare                                                            | 2                         |
| Afectare pulmonară                       | Hipertensiune arterială pulmonară documentată cel puțin ecografic: PAPs > 45 mm Hg/pneumopatie interstițială difuză documentată prin tomografie pulmonară sau prin scăderea capacității vitale < 60% din valoarea prezisă | 2                         |
| Fenomen                                  | Raynaud prezent                                                                                                                                                                                                           | 3                         |
| Anticorpi specifici                      | Ac anti-centromer<br>Ac anti-topoizomerază I (Scl-70)<br>Ac anti-ARN-polimerază III                                                                                                                                       | 3                         |
| <b>Scor Total</b>                        |                                                                                                                                                                                                                           | <b>Scor ≥ 9<br/>= ScS</b> |

**2. Prezența unui Ac antinuclear specific și capilaroscopia cu pattern specific** sunt obligatorii pentru inițiere tratament.

**3. Prezența ulcerațiilor actuale sau cel puțin a unui ulcer digital recurent, de dată recentă (în ultimele 3 luni)** de cauză ischemică în condițiile unei bune complianțe la terapia standard.

**Ulcerațiile ischemice sunt definite ca arie de denudare cutanată de minim 1 mm, cu pierderea cel puțin a stratului epidermic.**

Cicatricile datorate ulcerațiilor, istoricul de gangrene/amputație, ulcerațiile datorate extruziei de la nivelul calcificărilor subcutanate nu reprezintă indicații.

Se recomandă utilizarea următoarelor definiții:

Ulcer digital - arie dureroasă de dezepitelizare care poate fi denudată sau acoperită de crustă/material necrotic. Denudarea echivalează cu ulcerații active. Se exclud următoarele:

paraonihia, ulceratii prin extruziune material calcificat, ulceratiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

4. Eșecul terapiei de primă linie recomandată în tratamentul și prevenția ulceratiilor digitale reprezentată de blocantele de calciu (de elecție Nifedipina) la doze maxime indicate sau tolerate de pacient.

## II. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Insuficiență hepatică moderată până la severă, adică clasa B sau C Child-Pugh;
- Concentrații plasmatice inițiale ale aminotransferazelor hepatice (AST și/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 inițiat la o doză de 62,5 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi crescut la o doză de întreținere de 125 mg de două ori pe zi. Aceleași recomandări se aplică la reînceperea tratamentului cu Bosentan după întreruperea acestuia.

Experiența provenind din studiile clinice controlate referitor la această indicație este limitată la 6 luni.

## IV. Monitorizarea eficacității

Endpoint primar:

- reducerea numărului de ulceratii digitale **noi** (cu 50%) după 24 săptămâni de tratament;
- tratamentul cu Bosentan nu scurtează timpul de vindecare al ulceratiilor dar un criteriu al eficacității constă în menținerea unei ulceratii vindecate timp de 12 săptămâni.

Endpoint-uri secundare sunt reprezentate de ameliorarea calității vieții:

- ameliorarea scalelor VAS pentru sindrom Raynaud și ulceratii 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 concentrațiilor plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate înaintea începerii tratamentului și ulterior, la intervale lunare. În plus, aceste concentrații plasmatice ale aminotransferazelor hepatice trebuie determinate la 2 săptămâni după orice creștere a dozei.

Hemograma - se recomandă determinarea concentrațiilor de hemoglobină înaintea începerii tratamentului, lunar în primele 4 luni de tratament și apoi la intervale de 4 luni.

## SCALE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII

### Evaluarea ulceratiilor

| Mână dreaptă |           | Dimensiuni | Durere | Denudare | Cicatrice/Detritus necrotic | Calcificări | Data apariției |
|--------------|-----------|------------|--------|----------|-----------------------------|-------------|----------------|
|              | Deget I   |            |        |          |                             |             |                |
|              | Deget II  |            |        |          |                             |             |                |
|              | Deget III |            |        |          |                             |             |                |

|             |           |  |  |  |  |  |  |
|-------------|-----------|--|--|--|--|--|--|
| Mână stângă | Deget IV  |  |  |  |  |  |  |
|             | Deget V   |  |  |  |  |  |  |
|             | Deget I   |  |  |  |  |  |  |
|             | Deget II  |  |  |  |  |  |  |
|             | Deget III |  |  |  |  |  |  |
|             | Deget IV  |  |  |  |  |  |  |
|             | Deget V   |  |  |  |  |  |  |

\*) Vor fi evaluate cu predilecție ulcerațiile digitale active. Se exclud următoarele: paraonihia, ulcerații prin extruziune material calcificat, ulcerațiile de la nivelul suprafețelor de acoperire ale articulațiilor metacarpofalangiene sau a coatelor.

### Evaluarea calității vieții

HAQ\_DI (health assesment questionnaire disability index)

Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră obișnuite din ultima săptămână

|                                                                                                                                         | Fără nici o dificultate<br>(0) | Cu dificultate<br>(1) | Cu mare dificultate<br>(2) | NU pot<br>(3) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|
| <b>ÎMBRĂCARE ȘI ÎNGRIJIRE</b><br>Ați putut să:<br>- Vă îmbrăcați singură, inclusiv să vă încheiați la șireturi?<br>- Vă spălați pe cap? |                                |                       |                            |               |
| <b>RIDICARE</b><br>Ați putut să:<br>- Vă ridicați de pe un scaun obișnuit?<br>- Vă așezați sau să vă ridicați din pat?                  |                                |                       |                            |               |
| <b>MÂNCAT</b><br>Ați putut să:<br>- tăiați carne?<br>- Ridicați ceașca sau paharul plin la gură?<br>- Deschideți o cutie nouă de lapte? |                                |                       |                            |               |
| <b>MERS</b><br>Ați putut să:<br>- Vă plimbați în aer liber pe teren plat?<br>- Urcăți cinci trepte?                                     |                                |                       |                            |               |

**Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:**

Baston

Cadru ajutător pentru mers

Dispozitive folosite pentru îmbrăcat (cârlig de nasturi, Cursor pentru fermoar, încălțător cu mâner lung)

Ustensile special adaptate

Cârje  
Scaun cu rotile

Scaun special adaptat  
Altul (specificați)

**Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Îmbrăcare  
Ridicare

Mâncat  
Mers

**Vă rugăm să bifați răspunsul care descrie cel mai bine capacitățile dumneavoastră din ultima săptămână**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Fără nici o<br>dificultate<br>(0) | Cu<br>dificultate<br>(1) | Cu mare<br>dificultate<br>(2) | NU<br>pot<br>(3) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------|
| <b>IGIENA PERSONALĂ</b><br>Ați putut să:<br>- vă spălați și să vă ștergeți pe corp?<br>- faceți o baie în cadă?<br>- vă așezați și să ridicați capacul de pe WC?                                                                                                                  |                                   |                          |                               |                  |
| <b>ÎNTINDERE</b><br>Ați putut să:<br>- vă întindeți și să coborâți un obiect de 2,5 kg (cum ar fi un pachet de zahăr) aflat deasupra capului?<br>- vă aplecați să adunați haine de pe jos?                                                                                        |                                   |                          |                               |                  |
| <b>APUCAREA UNOR OBIECTE</b><br>Ați putut să:<br>- deschideți portierele mașinii?<br>- deschideți borcane deja desfăcute?<br>- deschideți și să închideți robinetul?                                                                                                              |                                   |                          |                               |                  |
| <b>ACTIVITĂȚI</b><br>Ați putut să:<br>- Faceți drumuri scurte, ca de exemplu să mergeți la cumpărături, la poștă sau să cumpărați ziarul?<br>- Vă urcați și să coborâți din mașină?<br>- Faceți diverse treburi în gospodărie cum ar fi folosirea aspiratorului sau grădinaritul? |                                   |                          |                               |                  |

**Vă rugăm să bifați ce mijloace ajutătoare sau dispozitive folosiți de obicei pentru oricare dintre activitățile de mai sus:**

Colac de WC încălțat  
Dispozitiv/scaun special montat în cadă  
Desfăcător de borcane  
(pentru borcane deja desfăcute)

Cadă de baie cu bară de sprijin  
Dispozitive cu mâner lung pentru apucat  
Dispozitive cu mâner lung pentru a vă spăla pe corp

Altul

**Vă rugăm să bifați fiecare dintre categoriile de activități pentru care aveți nevoie de obicei de ajutor din partea altei persoane:**

Igiena personală  
Întindere

Apucarea și desfacerea unor obiecte  
Cumpărături și treburi gospodărești

Scale analog vizuale

1. În ultima săptămână cât de mult interferă sindromul Raynaud cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

2. În ultima săptămână cât de mult interferă ulcerările cu activitățile dumneavoastră?

Nu interferă ..... limitare severă

Data .....

Semnătură pacient .....

| Evaluare      | Valoarea inițială | Data evaluării inițiale | Valoarea actuală |
|---------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| HAQ-DI        |                   |                         |                  |
| VAS Raynaud   |                   |                         |                  |
| VAS ulcerării |                   |                         |                  |

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea reumatologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 81, cod (D002L): DCI ACITRETINUM**

**I. Definiția afecțiunii:** afecțiuni 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 afecțiunii:** nu se aplică; diagnosticul este stabilit de medicul dermatovenerolog.

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

a. Diagnostic de afecțiune cu modificarea keratinizării autentificat de medic dermatovenerolog

b. Pentru femei la vârsta fertilă: semnarea consimțământului informat (vezi anexă)

c. Nu vor fi incluse femeile însărcinate sau care alăptează

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

a. Pentru adulți doză de inițiere este de 30 - 75 mg/zi conform cu decizia medicului dermatovenerolog pentru 1 lună apoi doză de întreținere de 10 - 50 mg/zi pentru 2 luni

b. Pentru copii doza de inițiere este maxim 35 mg/zi

c. Curele se pot repeta la solicitarea medicului dermatovenerolog

**V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

a. Monitorizarea clinică și paraclinică a tratamentului se realizează: la inițierea tratamentului, la o lună de la inițiere, la 3 luni de la inițiere și apoi trimestrial

b. Monitorizarea clinică urmărește suprafața leziunilor, îndurarea leziunilor și descuamarea leziunilor; pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă; se monitorizează și semnele și simptomele hipervitaminozei A

c. Monitorizarea paraclinică urmărește: funcția hepatică (TGO, TGP), colesterolul plasmatic, trigliceridele plasmatic, pentru copii se va monitoriza creșterea osoasă (radiografii osoase)

**VI. Criterii de excludere** din tratament:

- Apariția de reacții adverse
- Pacient non-responder după 3 luni de la inițierea tratamentului
- Pacient non-compliant - neprezentare la vizitele de monitorizare

**VII. Reluare tratament** (condiții) - nu este cazul; curele se pot repeta cu avizul medicului dermatovenerolog

**VIII. Prescriptori:** medicul de specialitate dermatologie/venerologie

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 82 cod (D11AH05): DCI DUPILUMABUM**

\*\*\* Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 83 cod (G001C): DCI CABERGOLINUM**

**I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU CABERGOLINUM**

**1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu cabergolinum**

A. Pacienți cu prolactinoame certificate prin următoarele două criterii: adenoame hipofizare documentate CT sau RMN, fără sindrom de compresiune optochiasmatică și valori ale prolactinei serice  $\geq 100$  ng/ml sau de  $> 4X$  valoarea sup. a normalului pentru sex.

B. Pacienți cu prolactinoame **rezistente la tratamentul cu bromocriptină** - rezistența fiind definită ca lipsa normalizării valorilor prolactinei și/sau lipsa scăderii diametrului tumoral sub tratament cu bromocriptină în doze de maxim 20 mg/zi, administrate timp de 6 luni.

C. Pacienți cu prolactinoame care au dovedit intoleranță (datorită reacțiilor adverse) la terapia cu bromocriptină.

D. Pacienți cu prolactinoame operate, în condițiile persistenței unui rest tumoral funcțional.

E. Adenoamele cu secreție mixtă de GH și prolactină, dovedită prin imunohistochimie sau prin valori crescute ale prolactinei serice preoperator.

F. Pacienți cu acromegalie care nu răspund la dozele maxime de analogi de somatostatin, ca terapie adjuvantă la aceștia.

G. Pacienți cu sindrom de tija hipofizară și hiperprolactinemie, determinate de procese expansive (tumorale, infiltrative, vasculare) în regiunea hipotalamo-hipofizară sau postchirurgical sau posttraumatic.

H. Pacienți cu Boala Cushing, cu persistența bolii post chirurgical și/sau radioterapie, sau pacienți cu Boala Cushing forma severă, în vederea pregătirii intervenției chirurgicale.

I. Pacienți cu adenoame hipofizare nefuncționale, persistente și evolutive post chirurgie și/sau radioterapie.

**2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu cabergolină (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. Caracteristici clinice prolactinom (manifestări de hipogonadism, eventuale semne de compresie tumorală sau de insuficiență hipofizară), certificate obligatoriu de următoarele două criterii:

a) Valori ale prolactinei serice bazale  $\geq 100$  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 funcțională:

- excluderea unei sarcini în evoluție: anamneză, test de sarcină/dozarea hCG



- medicamentoasă - prin anamneză completă; întreruperea administrării medicației timp de 72 ore ar trebui să se asocieze cu normalizarea valorilor PRL

- insuficiența tiroidiană sau sindromul ovarelor polichistice (prin dozări hormonale specifice);
- insuficiența hepatică sau renală severă;
- excluderea prezenței 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 complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapii urmate și a contraindicațiilor pentru alte terapii (susținute prin documente anexate).

### **3. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) obligatoriu prezente în dosarul pacientului pentru inițierea 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 și:
  - 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 intenție este cel chirurgical, cu excepția modificărilor minime de câmp vizual.

- Ecografie cardiacă pentru excluderea valvulopatiei.

4. Evaluări hormonale și imagistice (RMN) pentru pacienții cu Boala Cushing, respectiv adenom hipofizar nefuncțional

- Istoricul tratamentelor anterioare
- Dovada RMN a persistenței bolii și 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**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei tineri) și de:

- a. dimensiunile adenomului și eventuală extensie extraselară, cu excepția sd. de compresiune optochiasmatică (apreciate prin CT sau RMN și examen oftalmologic).

- b. existența insuficienței hipofizare asociate;

- c. dorința de concepție în cazul pacientelor de vârstă reproductivă.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU CABERGOLINUM**

Tratamentul cu cabergolinum se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic cu cabergolinum (a se vedea punctul I.1).

Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Acest preparat se administrează pe cale orală în două prize pe săptămână, la interval de 3 zile, cu creșterea progresivă a dozelor până la obținerea unui răspuns terapeutic adecvat sau până la apariția reacțiilor de intoleranță.

Doza inițială este de 0,25 - 0,5 mg/săptămână, administrate în două prize la interval de 3 zile, urmând să se crească progresiv în funcție de controlul simptomatologiei și al secreției tumorale până la o doză maximă de 3 - 4 mg/săptămână. Ocazional, la pacienți rezistenți dpdv al hiperprolactinemiei (lipsa normalizării prolactinemiei) și dimensiunilor tumorale (nu scad cu 50% în termen de 1 an), se poate crește 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 condiția ca examenul RMN să constate dispariția prolactinomului sau persistența unui adenom hipofizar cu dimensiuni reduse cu  $> 50\%$  față de cele inițiale, dar constante la cel puțin 3 examene RMN/CT efectuate la intervale de 6 luni. După întreruperea tratamentului se va determina valoarea prolactinei la 3 luni, reapariția valorilor patologice reprezentând indicație de reluare a tratamentului. Dacă valorile PRL se mențin în limite normale, se repetă peste alte 3 luni când se repetă și imagistica hipotalamo-hipofizară, pentru confirmarea aspectului staționar. Ulterior monitorizarea se va face anual sau la 2 ani.

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU CABERGOLINUM**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și 12 luni pentru stabilirea dozei eficiente de terapie și monitorizarea reacțiilor adverse la tratament.

Evaluările vor cuprinde evaluarea simptomatologiei, dozarea valorilor prolactinei și în funcție de caz a celorlalți tropici hipofizari, ecografia utero-ovariană la femei și dozarea testosteronului la bărbați, pentru aprecierea funcției reproductive.

Evaluarea imagistică se va face în funcție de dimensiuni și de prezența complicațiilor neurooftalmice fie la interval de 6 luni, fie la interval de 1 an.

B. După stabilirea dozei de cabergolină care mențin 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 excepția adenoamelor cu extensie extraselară care pot fi evaluate prin CT sau RMN la intervale de 6 luni).

##### **2. Criterii de eficacitate terapeutică pentru pacienții cu prolactinom:**

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu peste 50% din dimensiunile inițiale

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie controlată
- Valori normale ale prolactinei
- Scăderea dimensiunilor adenoamelor (diametrul maxim) cu maxim 30% din dimensiunile inițiale

C. Criterii de control terapeutic minim:

- Simptomatologie controlată
- Scăderea valorilor prolactinei dar fără normalizarea lor (cu menținerea lor  $\leq 2 \times$  normal)
- Dimensiuni constante sau în regresie ale adenomului hipofizar

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- Menținerea insuficienței gonadice (clinic și hormonal)
- Valori ale PRL  $> 2 \times$  normal

- Dimensiuni constante sau evolutive ale adenomului hipofizar
- Neinfluențarea parametrilor hormonal în Boala Cushing (CLU, ACTH) cu minim 10% la 3 luni de la inițierea tratamentului

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU CABERGOLINUM**

- Sarcina apărută în timpul tratamentului, cu excepția pacientelor cu macroprolactinoame la care tratamentul se va continua, putând fi opțional înlocuit cu Bromocriptina (conform Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011)
- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Valvulopatiile moderate-severe constatate în timpul terapiei cu cabergolină;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.
- Progresia tumorală după un an de tratament cu minim 2 mg/săpt în cazul adenoamelor nefuncționale.
- Absența diminuării parametrilor hormonal (CLU, ACTH) în cazul bolii Cushing.

## **VI. PRESCRIPTORI**

Inițierea se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol; continuarea se poate face și de către medicii de familie, pe baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata recomandată în scrisoare.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 84, cod (G002N): DCI ESTRADIOLUM VALERAT + DIENOGEST**

#### **Combinații**

Menopauza, etapa fiziologică a procesului de sexualizare, a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind acel moment în timp în care apare oprirea definitivă a menstruelor ca urmare a pierderii activității foliculare ovariene; este practic un diagnostic retrospectiv, confirmat convențional după un an de amenoree, iar o valoare a FSH peste 40 mUI/ml este diagnostică. Vârsta medie de instalare se situează la 50 de ani, variabilă în funcție de factori multipli, deși simptomele ce reflectă declinul activității ovariene încep de obicei cu 5 ani anterior menopauzei.

Simptomatologia menopauzei constă în amenoree secundară definitivă, manifestări vasomotorii, modificări involutive și de troficitate la nivelul pielii, mucoaselor, sânelui și aparatului urinar, diminuarea masei osoase cu apariția osteoporozei, boli cardiovasculare, modificări psihice și alte fenomene asociate.

Obiectivele terapiei constau în ameliorarea sau amendarea fenomenelor vegetative, magnitudinea răspunsului fiind direct proporțională cu doza agentului terapeutic utilizat, ameliorarea simptomelor determinate de fenomenele de atrofie și prevenția/tratarea osteoporozei și 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 și 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 absorbție 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 și previne pierderea de masă osoasă, reducând riscul de osteoporoză și de fractură.

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate**

A. Paciente cu menopauză timpurie (sub 40 de ani) indusă chirurgical, medicamentos sau radică;

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 ținut pentru simptome vulvo-vaginale;
- prevenția osteoporozei de postmenopauză; dacă indicația este strict doar pentru osteoporoză se utilizează preparatele nonestrogenice.

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu agenți terapeutici estrogenici - regimuri terapeutice combinate (evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

A. anamneza și examen clinic;

B. examen ginecologic;

C. investigații paraclinice:

- examene biochimice incluzând obligatoriu glicemie, transaminaze, profil lipidic;
- examen Babeș-Papanicolau;
- mamografie bilaterală;
- evaluarea densității minerale osoase - examen DXA - în prezența 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 inițierea tratamentului cu agenți 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 AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de vârstă (având prioritate cei cu menopauză precoce de diverse cauze) și de intensitatea simptomelor vasomotorii, la pacientele fără răspuns la terapiile alternative nonestrogenice.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Tratamentul cu agenți terapeutici estrogenici - terapia combinată se va administra pacienților care îndeplinesc criteriile de includere în Programul terapeutic (a se vedea punctul I.1). Medicația va fi prescrisă de medicul specialist endocrinolog. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Când se folosește terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea secvențială sau continuă a progestativului; cea mai obișnuită schema terapeutică este cea secvențială de mimare a secreției și a raportului estro-progesteronic normal, care constă în administrarea a 0,625 mg de Estrogeni Conjuțați sau Estradiol micronizat sau valerat 1 mg (sau doze echivalente din alți

produși) cu Medroxiprogesteron acetat 5 mg 14 zile/lună. Se mai pot administra în același 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 combinații estro-progestative fără pauză caracteristică regimurilor secvențiale. Dozele de estrogeni sunt aceleași cu cele menționate anterior, în timp ce administrarea continuă a progestativelor permite și 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 absența sângerărilor lunare, datorită atrofiei endometriale indusă de efectul continuu al progesteronului.

#### **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu agenți 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

- inițial 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 Babeș-Papanicolau - anual.

##### **2. Criterii de eficacitate terapeutică:**

- ameliorarea tulburărilor de tip vasomotor și de troficitate

##### **3. Criterii de ineficiență terapeutică:**

- menținerea simptomatologiei de tip vegetativ și atrofic
- scăderea densității minerale osoase sau apariția de fracturi de fragilitate

#### **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU AGENȚI TERAPEUTICI ESTROGENICI - REGIMURI TERAPEUTICE COMBinate**

- Pacienți cu contraindicații la tratamentul cu agenți 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 substanța activă sau excipienți;
- Porfirie cutanea tardă.
- 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.
- Intervențiile chirurgicale, mai ales cele care presupun o imobilizare prelungită necesită întreruperea terapiei cu 4 săptămâni anterior intervenției.

- Apariția reacțiilor adverse la tratament;
- Complanța scăzută la tratament și monitorizare.

**Prescriptori:** Medici endocrinologi și ginecologi, cu respectarea protocolului, inițiază tratamentul, ce poate fi continuat și de medicul de familie în baza scrisorii medicale.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 85 cod (G003N): DCI FOLLITROPINUM ALFA**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă că 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

### **INDICAȚII ALE ADMINISTRĂRII DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCTIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat sau letrozol.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

#### **Indicațiile tratamentului:**

1. Disfuncții ovulatorii:

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

2. Infertilitate de cauză neexplicată

3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

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

- Vârsta: minimă 18 ani

- Sex: feminin și masculin

Parametri clinico-paraclinici:

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml

- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

#### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Femei care nu au ovulație și au cicluri menstruale neregulate sau nu au menstruație deloc

Follitropinum alfa se administrează zilnic. Dacă există ciclul menstrual, tratamentul trebuie să înceapă în primele 7 zile ale ciclului.

Un protocol obișnuit 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 obține un răspuns adecvat, dar nu excesiv. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 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 inițiale mai mari decât în ciclul abandonat.

Când a fost obținut un răspuns optim, se administrează o singură injecție cu alt medicament (hCG) la 24 - 48 ore după ultima injecție cu follitropinum alfa. Se recomandă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, se întrerupe tratamentul și nu se mai administrează hCG. Pentru ciclul următor se va prescrie o doză mai mică decât în ciclul anterior.

Femei care nu au ovulație, nu au menstruație deloc și 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 funcție de răspunsul individual, se poate crește 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 obținut, trebuie administrată o singură injecție de hCG la 24 - 48 ore după ultima injecție de follitropinum alfa și lutropina alfa. Pacienta trebuie să aibă contact sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Dacă se obține un răspuns excesiv, tratamentul trebuie oprit și hCG nu se va mai administra. Tratamentul poate reîncepe în ciclul următor la o doză de FSH mai mică decât în cel precedent

Bărbați infertili cu deficite hormonale

Hipogonadism hipogonadotrop - la minim 6 luni de la inițierea 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 combinație cu hCG timp de minimum 6 luni. Dacă nu răspund la tratament după această perioadă, tratamentul poate continua cel puțin 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 menține 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 crește 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 crește 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 obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obținerii 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 și periodicitate)**

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneză specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament

**Parametrii paraclinici:**

**1. Investigații paraclinice** ce trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigații generale:**

- Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

- Hemoleucograma



- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B și HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulației
- Ecografie genitală

#### **B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigații imunologice
- Investigații genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție vaginală

### **INVESTIGAREA PARTENERULUI MASCULIN**

#### **Investigații generale**

- **Examen clinic general:** înălțime, greutate, palpate abdomen, examenul genital - volum testicular, pilozitate

- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatita B și HIV
- Spermocultură
- Profil hormonal bazal: FSH, LH, testosteron
- Ecografie testiculară & prostată
- PSA
- Funcție hepatică, glicemie, sideremie transaminaze
- Spermogramă - înainte de inițiere

#### **Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

- Alte analize hormonale: funcție tiroidiană, prolactină,
- Testări: Chlamydia, Mycoplasma/Ureaplasma, Toxoplasma, Listeria
- Investigații genetice
- feritină, transferină, CTLF
- investigații 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 declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

---

\*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

Se urmărește ecografic:

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

## **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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 șansa 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

Prezența 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 susținerea luteală)

- se poate face reducere foliculară

## **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

### **Forma ușoară:**

- disconfort abdominal

- creștere în greutate

- distensie abdominală ușoară

- ovare de 5 - 8 cm diametru

### **Conduită terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor și a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

### **Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală

- dispnee

- distensie abdominală, ascită moderată

- ovare < 12 cm diametru

### **Conduită terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator

- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei

- evitarea eforturilor și a raportului sexual

- administrare de analgetice orale

**Formă severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană

**Conduită terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică
- reechilibrare hidroelectrolitică
- administrare de albumină și heparină
- prudență deosebită în administrarea de diuretice
- paracenteză, toracocenteză

**3. Criterii de eficiență 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 numeroși 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 eficiență a tratamentului**

- **Valori ale testosteronului în limite normale**
- **Spermogramă - obținere spermatozoizi viabili**

**VI. Criterii de excludere din tratament:****1. Reacții adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

**2. Comorbidități:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar
- tumori ale hipotalamusului și hipofizei
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice
- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută
- malformații incompatibile cu sarcina ale organelor sexuale sau fibroame uterine

incompatibile cu sarcina

- insuficiența primară ovariană
- pentru sexul masculin - tumori testiculare, creșteri PSA - suspiciune carcinom de prostată

**3. Sarcina și alăptarea****4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu follitropinum alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 86, cod (G004N): DCI GANIRELIXUM**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Infertilitate: absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

#### **II. Tip de tratament**

Inseminare Intrauterină cu Stimulare Ovariană

#### **III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)**

- Condiția esențială - integritate anatomică și funcțională a trompelor uterine.
- Ganirelixum se folosește 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 ostilității cervicale
- Endometrioză ușoară
- Infertilitate datorată anticorpilor antispermatici

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 absența maturării foliculare, totuși experiența clinică se bazează pe începerea tratamentului cu ganirelixum în ziua a 6-a administrării de FSH. Ganirelixum și FSH trebuie administrate aproximativ în același timp. Cu toate acestea, produsele nu trebuie amestecate și folosite locuri diferite de injectare.

**Ajustările dozei de FSH trebuie să se facă pe baza numărului și mărimii de foliculi în curs de maturare, și nu bazat pe valorile estradiolului circulant.**

Tratamentul zilnic cu ganirelixum trebuie continuat până în ziua în care sunt prezenți suficienți foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropina corionică umană. Din cauza timpului de înjumătățire a produsului ganirelixum, intervalul dintre 2 injecții precum și intervalul între ultima injecție și injecția de hCG nu trebuie să depășească 30 de ore, astfel poate apărea o descărcare prematură de LH. Prin urmare, atunci când se injectează ganirelixum dimineata, tratamentul trebuie continuat de-a lungul perioadei cu gonadotropină, inclusiv în ziua declanșării ovulației. Când se injectează ganirelixum după masă, ultima injecție trebuie administrată în după amiaza anterioară zilei declanșării ovulației.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și 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 prezenți suficienți foliculului de mărime adecvată. Maturarea foliculară finală poate fi indusă prin administrare de gonadotropină corionică umană.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă.
- Tumori de ovar
- Hemoragii vaginale nediagnosticate
- Insuficiență ovariană primară
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice
- Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Hipersensibilitate de hormonul GnRH
- Insuficiența moderată sau severă a funcției hepatice
- Sarcină sau alăptare.

#### **Comorbidități:**

#### **Reacții adverse:**

Ganirelixum poate provoca o reacție cutanată locală la locul injectării (în principal eritem, cu sau fără edem).

În studii clinice, la o oră după injectare, incidența a cel puțin o reacție locală cutanată, moderată sau severă, pe ciclu de tratament, a fost de 12% la pacientele tratate cu ganirelixum și 25% la pacientele tratate cu un agonist de GnRH administrat subcutanat. Reacțiile locale dispar în general în 4 ore după administrare. Starea de rău a fost raportată la 0,3% din pacienți.

#### **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 (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

- 4 cicluri de tratament

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie cu competență în tratamentul infertilității.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 87, cod (G005N): DCI** **LEVONORGESTRELUM**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Indicații: menoragie idiopatică

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h este recomandat în cazul în care cavitatea uterină nu este deformată, astfel încât inserția sistemului intrauterin să se facă în condiții 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 funcționale care depășesc 80 de ml cantitativ și 7 zile ca durată.

#### **IV. Tratament** (doze, condițiile 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 brațul vertical al sistemului intrauterin 20 micrograme de levonorgestrelum, care asigură timp de cinci ani efectul terapeutic antimenoragie.

#### **V. Monitorizarea tratamentului** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Menoragia se poate monitoriza prin numărul de tampoane utilizate (un tampon normal reține 5 ml sânge) și prin nivelurile hemoglobinei serice la intervale de 3 - 4 luni.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

- Reacții adverse:

Reacțiile adverse sunt mai dese în timpul primei luni de la inserare și se răresc cu timpul. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt tulburările menstruale. Următoarele reacții adverse raportate în ordinea frecvenței au fost: cefalee (rar migrenă), dureri în etajul abdominal inferior, dureri de spate, afectări cutanate (de exemplu, acnee, rash și prurit), secreții vaginale, dureri ale sânilor, vaginite, depresii sau alte modificări ale dispoziției, greață și edeme. Ocazional s-au raportat alte reacții adverse: creștere în greutate, alopecie sau seboree, hirsutism, meteorism. Reacții adverse similare au fost raportate când sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h a fost folosit pentru terapia de substituție hormonală în combinație cu preparate estrogenice.

Cele mai frecvente reacții 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 și 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 puțin 3 luni.

Când este folosit în combinație cu terapia de substituție 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 și 30 - 60% din paciente nu prezintă deloc sângerări.

În cazul eșecului tratamentului contraceptiv, se poate instala o sarcină ectopică. Afecțiuni inflamatorii pelvine, care pot fi grave, pot să apară la pacientele care utilizează sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h, dar incidența acestora este mică. Dispozitivul sau părți din el pot perfora peretele uterin. Se pot dezvolta foliculi măriți (chisturi ovariene funcționale), care pot fi diagnosticați la aproximativ 12% din femeile care folosesc sistemul intrauterin cu levonorgestrelum 20 mcg/24 h.

- Co-morbidități/Contraindicații

Hipersensibilitate la levonorgestrelum sau la oricare dintre componentii produsului; sarcină sau suspiciune de sarcină; afecțiuni inflamatorii pelvine acute sau cronice; infecții 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; condiții asociate cu creșterea sensibilității la infecții; afecțiuni hepatice acute sau tumori hepatice.

- Non-responder

- Nu este cazul

- Non-compliant
- Vedeți reacții adverse

**VII. Reluare tratament** (condiții) - doar pentru afecțiunile 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 inserția imediat după extragerea celui anterior.

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 88, cod (G006N): DCI LUTROPINA ALFA**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

#### **Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:**

1. Disfuncții ovulatorii:
  - Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
  - Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
  - Deficiențe ale fazei luteale
2. Infertilitate de cauză neexplicată
3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit de FSH și LH. Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

### **INDICAȚII DE ADMINISTRARE DE GONADOTROPI ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni. Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

Indicație terapeutică: Administrarea de FSH este indicată dacă nu răspund la maxim trei cicluri de administrare cu clomifen citrat.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

#### **Indicațiile tratamentului:**

Lutropina alfa, în asociere cu hormon foliculostimulant (FSH), este recomandat pentru stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficiențe de LH și FSH.

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

- Vârsta: minimă 18 ani
- Sex: feminin

#### **Parametri clinico-paraclinici:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal
- Culturi sterile din col și sperma partenerului

- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

#### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

La femeile cu deficiență de LH și 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 injecții zilnice, concomitent cu FSH. Pentru această indicație, toată experiența clinică de până acum cu lutropina alfa a fost obținută 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 și 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 creșterea dozei de FSH, doza trebuie ajustată preferabil, la intervale de 7 - 14 zile, prin creșteri de 37,5 - 75 UI. Este posibilă extinderea duratei stimulării în orice ciclu de tratament până la 5 săptămâni.

După obținerea răspunsului optim, după 24 - 48 ore de la ultima injecție cu lutropina alfa și FSH trebuie administrată o injecție unică cu 5000 - 10000 UI hCG. Se recomandă că pacienta să aibă raport sexual în ziua respectivă și în ziua următoare administrării de hCG.

Deoarece lipsa substanțelor cu activitate luteotropă (LH/hCG) după ovulație poate duce la o insuficiență prematură a corpului galben, poate fi luată în considerare și susținerea fazei luteale.

Dacă se obține 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 și 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 menține doza de 75 - 150 UI FSH și 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 crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține 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 crește doza de FSH cu 37,5 - 75 UI și se menține 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 obținut un răspuns optim, tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul trebuie reînceput în ciclul următor cu o doză mai mare de FSH.

**În cazul obținerii 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 și periodicitate)**

**Parametrii clinici:**

**Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârstă, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne.

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare).

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament;

**Parametrii paraclinici:**

**1. Investigații paraclinice** ce trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului:

**INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

**A. Investigații generale:**

- Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

- Hemoleucograma

- Grupa sanguină

- Screening pentru Hepatita B și HIV

- Frotiu cervico-vaginal

- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani

- Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă

- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului

- Monitorizarea ovulației

- Ecografie genitală

**B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigatii imunologice
- Investigatii genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție 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 declanșarea ovulației
- Se recomandă raport sexual la 24 și 48 ore după administrarea de hCG

---

\*) Ecografia transvaginală este suficientă pentru luarea deciziilor legate de schemele de tratament în 88% din cazuri

#### **Se urmărește ecografic:**

- a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației)
- b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni

#### **2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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 șansa 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

Prezența 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 susținerea luteală);
- se poate face reducere foliculară.

#### **EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- disconfort abdominal;
- creștere în greutate;
- distensie abdominală ușoară;
- ovare de 5 - 8 cm diametru.

#### **Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale.

#### **Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală;
- dispnee;
- distensie abdominală, ascita moderată;
- ovare < 12 cm diametru;

#### **Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;
- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

#### **Forma severă:**

- ascita, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie;
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

#### **Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină și heparină;
- prudență deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteza, toracocenteza;

### **3. Criterii de eficiență 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 numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană;

## **VI. Criterii de excludere din tratament:**

### **1. Reacții adverse:**

Hipersensibilitate la gonadotrofine sau oricare dintre excipienți.

Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

### **2. Comorbidități:**

- carcinom ovarian, uterin sau mamar;
- tumori active, netratate ale hipotalamusului și hipofizei;
- creșterea dimensiunilor ovarului sau apariția chisturilor nedatorată bolii ovariene polichistice;

- hemoragii în sfera genitală de etiologie necunoscută;
- malformații incompatibile cu sarcina, ale organelor sexuale sau fibroame uterine incompatibile cu sarcina;

### **3. Sarcina și alăptarea**

### **4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu lutropin alfa este reluat la următorul ciclu de tratament.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 89, cod (G007N): DCI TIBOLONUM**

Menopauza reprezintă încetarea ciclurilor menstruale și simptomatologia ei este consecința deficitului estrogenic prin declinul funcției hormonale ovariene.

Vârsta de apariție 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, palpitații, tulburări de somn, cefalee;
- simptome neuropsihice: astenie, iritabilitate, depresie, dificultate de concentrare;
- simptome urogenitale: uscăciune vaginală, dispareunie, scăderea libido, infecții recurente de tract urinar, incontinență urinară;
- simptome cardiovasculare: creșterea incidenței bolii coronariene, alterarea profilului lipidic cu creșterea colesterolului total și a LDL colesterolului și scăderea HDL colesterol;
- osteoporoză și fracturi de fragilitate.

Cel mai important factor de risc pentru pierderea de masă osoasă este menopauza care prin deficitul estrogenic duce la creșterea resorbției osoase; femeile pierd în cursul vieții cca 50% din osul trabecular și 30% din osul cortical, iar jumătate se pierde în primii 10 ani de menopauză. Fracturile osteoporotice (radius, vertebre, șold) reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate.

#### **Indicații 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 inițială 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.

**Contraindicațiile** terapiei cu tibolonum:

- tumori estrogeno-dependente (sân, endometru);
- HTA;
- Diabet zaharat;
- Astm bronșic;
- Lupus eritematos systemic;
- Epilepsie;
- Migrenă/cefalee severă;
- Otoscleroză;
- Sechele AVC, BCI;
- Boli hepatice;

**Prescriptori:** medici endocrinologi și ginecologi, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 90, cod (G008N): DCI FOLLITROPINUM BETA**

### **I. Definiția afecțiunii**

Anovulație cronică (inclusiv sindromul ovarelor polichistice).

### **II. Stadializarea afecțiunii**

Nu e cazul.

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

Disfuncții hipotalamo-pituitare OMS-2:

- Amenoree/oligomenoree.
- FSH prezent/scăzut.
- Prolactină normală.
- Ovar polichistic.

### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Există mari variații inter și 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 și monitorizarea concentrațiilor 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 convențională, 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 secvențial se recomandă să înceapă cu administrarea zilnică de 50 IU Puregon, cel puțin 7 zile, până la 14 zile.

**Recomandăm 14 fiole/lună, maxim 3 cicluri lunare.**

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

**Anovulația cronică:**

Dacă nu există nici un răspuns ovarian după 7 zile, doza zilnică este crescută treptat până când creșterea foliculară și/sau concentrațiile plasmatice de estradiol indică un răspuns farmacodinamic adecvat. Este considerată optimă o creștere zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol de 40 - 100%. Apoi se menține doza zilnică până când se obțin condițiile preovulatorii.

Condițiile preovulatorii se obțin atunci când există dovada ultrasonografică a unui folicul dominant de cel puțin 18 mm diametru și/sau sunt atinse concentrațiile 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 și ovulația 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 concentrațiile plasmatice de estradiol cresc prea repede, de exemplu mai mult decât dublarea zilnică a concentrațiilor plasmatice de estradiol timp de 2 sau 3 zile. Deoarece foliculii de peste 14 mm pot duce la sarcină, prezența unor foliculi preovulatori multipli care depășesc 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 substanță activă.
- Tumori de ovar.
- Hemoragii vaginale nediagnosticate.
- Insuficiență ovariană primară.
- Chisturi ovariene sau ovare mărite, fără legătură cu boala ovarelor polichistice.
- Malformații ale organelor genitale incompatibile cu sarcina.
- Fibroame uterine incompatibile cu sarcina.

#### **- Comorbidități:**

#### **Reacții adverse:**

Reacții locale la locul injectării, cum ar fi hematom, roșeață, edem local, mâncărime, majoritatea fiind ușoare și trecătoare. S-au remarcat foarte rar, reacții generalizate incluzând eritem, urticarie, erupție cutanată și prurit. În cazuri foarte rare, ca și 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/MI)

Nivel scăzut de AMH - anticorpi antimulerieni (0,2 - 0,5 ng/MI)

#### **- Non-compliant:**

Nu este cazul.

#### **VII. Reluare tratament (condiții) - doar pentru afecțiunile în care există prescriere pe o durată de timp limitată**

- 4 cicluri de tratament

#### **VIII. Prescriptori: Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 91, cod (G009N): DCI SOLIFENACINUM  
SUCCINAT**

**I. Definiția afecțiunii**

Vezica hiperactivă (OAB-overactive bladder) este o afecțiune complexă caracterizată prin imperiozitate micțională însoțită sau nu de incontinență urinară, asociată de obicei cu polachiurie și nocturie, în absența infecției sau a altei patologii dovedite (definiție ICS - Societatea Internațională de Continență).

**II. Stadializarea afecțiunii**

| TIP                                                                 | SIMPTOME PREZENTE                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vezica hiperactivă "uscătă"                                         | <b>Imperiozitate micțională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie</b> și/sau <b>nocturie</b>                                                                                                                |
| Vezica hiperactivă "umedă"                                          | <b>Imperiozitate micțională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie</b> și/sau <b>nocturie</b> , plus<br><b>Incontinență urinară</b>                                                                          |
| Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin urgență | <b>Imperiozitate micțională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie</b> și/sau <b>nocturie</b> , plus<br><b>Incontinență mixtă</b> având ca și componentă principală <b>incontinența urinară prin urgență</b> |
| Vezica hiperactivă cu incontinență urinară predominant prin stres   | <b>Imperiozitate micțională</b> , de obicei asociată cu <b>polachiurie</b> și/sau <b>nocturie</b> , plus<br><b>Incontinență mixtă</b> având ca și componentă principală <b>incontinența urinară de stres</b>     |
| Incontinență urinară de stres                                       | <b>Incontinență urinară la efort</b> , 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 incontinenței de urgență și/sau frecvenței crescute și urgenței micțiunilor, așa cum pot apărea la pacienții de sex feminin și masculin cu sindromul vezicii urinare hiperactive.

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

**Doze și mod de administrare**

**Doze**

Adulți 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost încă stabilite. Din acest motiv, solifenacinum succinat nu trebuie utilizat la copii.

**Populații speciale**

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei > 30 ml/min). Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie tratați cu prudență (clearance creatinină ≤ 30 ml/min) și nu vor primi mai mult de 5 mg o dată pe zi.

Pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 - 9) vor fi tratați cu precauție fără a depăși 5 mg o dată pe zi.

Inhibitori potenți ai citocromilor P450 3A4

Doza maximă de solifenacinum succinat se limitează la 5 mg pe zi în cazul tratamentului simultan cu ketoconazol sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 în doze terapeutice, de exemplu ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

Rezultatele studiilor clinice au arătat un raport favorabil de eficacitate și tolerabilitate pentru Solifenacinum succinat atât în tratamentul pe termen scurt, cât și 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:**

##### **- Contraindicații**

Solifenacinum succinat este contraindicat la:

- Pacienții cu retenție urinară, tulburări severe gastrointestinale (incluzând megacolonul toxic), miastenia gravis, glaucomul cu unghi îngust și la pacienți cu risc pentru afecțiunile de mai sus.
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului;
- Pacienți sub hemodializă;
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă.
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată, aflați în tratament cu un inhibitor potent ai CYP3A4, de exemplu: ketoconazol

##### **- Reacții adverse**

Ca urmare a efectului farmacologic al solifenacinului succinat, acesta poate produce reacții adverse anticolinergice, în general ușoare până la moderate. Frecvența reacțiilor adverse anticolinergice este dependentă de doză.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată este uscăciunea gurii. Aceasta a apărut la 11% din pacienții tratați cu 5 mg o dată pe zi și la 22% din pacienții tratați cu 10 mg o dată pe zi, comparativ cu 4% în cazul pacienților tratați cu placebo. Severitatea reacției a fost în general ușoară și nu a dus decât ocazional la oprirea tratamentului. În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Tabelul de mai jos indică informațiile obținute cu solifenacinum succinat în studii clinice.

| <b>Clasificarea MedDRA pe sisteme și organe</b> | <b>Comune<br/>&gt; 1/100, &lt; 1/10</b> | <b>Neobișnuite<br/>&gt; 1/1000, &lt; 1/100</b> | <b>Rare<br/>&gt; 1/10000, &lt; 1/1000</b>    |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Gastrointestinale                               | Constipație<br>Greață<br>Dispepsie      | Reflux gastroesofagian<br>Uscăciunea gâtului   | Obstrucția colonului<br>Impastarea fecalelor |



|                                                  |                   |                                       |                  |
|--------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|------------------|
|                                                  | Durere abdominală |                                       |                  |
| Infecții și infestări                            |                   | Infecții de tract urinar<br>Cistite   |                  |
| Sistem nervos                                    |                   | Somnolență<br>Disgeuzie               |                  |
| Tulburări oculare                                | Vedere încețoșată | Uscăciune oculară                     |                  |
| Tulburări generale și la locul de administrare   |                   | Oboseală<br>Edemul membrului inferior |                  |
| Tulburări toracice, respiratorii și mediastinale |                   | Uscăciune nazală                      |                  |
| Tulburări dermatologice și subcutanate           |                   | Piele uscată                          |                  |
| Tulburări renale și urinare                      |                   | Dificultăți micționale                | Retenție urinară |

Pe parcursul dezvoltării clinice nu au fost observate reacții alergice. Totuși, apariția reacțiilor alergice nu poate fi exclusă.

#### **- Comorbidități**

#### **Atenționări și precauții speciale**

Înainte de începerea tratamentului cu solifenacinum succinat, trebuie evaluate alte cauze ale micțiunilor frecvente (insuficiența cardiacă sau afecțiune renală). În cazul infecției urinare, se va iniția un tratament antibacterian adecvat.

Solifenacinum succinat se administrează cu precauție la pacienții cu:

- risc crescut de retenție urinară prin obstrucție subvezicală semnificativă clinic;
- tulburări obstructive gastrointestinale;
- risc de motilitate gastrointestinală scăzută;
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți;
- insuficiență hepatică moderată (scorul Child-Pugh de 7 la 9), dozele nu vor depăși 5 mg la acești pacienți;
- administrarea concomitentă a unui inhibitor potent al CYP3A4, de exemplu ketoconazol;
- hernie hiatală/reflux gastroesofagian, pacienți sub tratament cu medicamente care exacerbează esofagita (cum ar fi bifosfonați);
- neuropatie autonomă.

Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienți cu etiologie neurogenică a hiperactivității detrusorului.

Pacienților cu probleme de intoleranță ereditară la galactoză, deficit de Lapp lactaza sau tulburări în absorbția glucozei-galactozei nu li se va indica acest produs.

Efectul maxim al solifenacinum succinat poate fi determinat după cel puțin 4 săptămâni.

#### **Sarcina și 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 fertilității, dezvoltării embrionare și fetale sau asupra nașterii. Riscul potențial la om este necunoscut. Ca urmare, se recomandă precauție în administrarea la gravide.

##### **Alăptare**

Nu există date despre excreția Solifenacinului succinat în laptele matern. La șoareci, solifenacinum succinat și/sau metaboliții săi au fost excretați în lapte, determinând o incapacitate de a supraviețui dependentă de doză. Ca urmare, utilizarea solifenacinum succinat se evită în timpul alăptării.

**- Non-respondenți**

Nu există date clinice.

**- Non-complianți**

În general, complianța la tratament a fost foarte mare (aproximativ 99%) și aproximativ 90% din pacienții tratați cu Vesicare au încheiat perioada de 12 săptămâni de tratament incluse în studiu.

Referință: Rezumatul Caracteristicilor Produsului Vesicare 5 mg și 10 mg

**VII. Prescriptori**

Medicii specialiști ginecologi, urologi și uroginecologi cu respectarea protocolului actual, iar la recomandarea acestora pot continua prescripția și medicii de familie pentru perioada stabilită de către medicul specialist.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 92, cod (G010N): DCI  
TOLTERODINUM/SOLIFENACINUM SUCCINAT**

**Indicații**

**Tolterodina și Solifenacin** fac parte **din arsenalul terapeutic de primă linie**, folosit în tratamentul medicamentos în caz de **vezică urinară hiperactivă** cu simptome de **incontinență urinară, frecvență crescută a micțiunilor și incontinență prin imperiozitate**. De asemenea sunt indicate ca și terapie complementară în tratamentul vezicii neurologice și 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 funcție de răspunsul individual și toleranță. 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 funcției renale sau hepatice nu se administrează mai mult de 1 mg de două ori pe zi în cazul comprimatelor cu eliberare rapidă și 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 pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/zi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 93, cod (H003N): DCI CINACALCET  
HIDROCLORID**

**Indicații**

Cinacalcet hidroclorid este recomandat în BCR stadiul 5 dializă, ca terapie de linia a treia a hiperparatiroidismului sever, în cazuri selecționate:

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. absența corectării iPTH sub tratamentul cu calcitriolum/alfacalcidolum sau imposibilitatea continuării terapiei cu aceștia datorită hipercalcemiei (calcemie totală corectată  $> 10.2$  mg/dL) și hiperfosfatemiei ( $> 5.5$  mg/dL) recurente chiar după reducerea calciului în dializant, optimizarea terapiei de reducere a fosfatemiei și reducerea dozelor;

3. calcemie totală corectată  $\geq 8.4$  mg/dL;

4. aluminemie  $< 20$   $\mu$ g/L sau între 20 - 60  $\mu$ g/L, dacă testul la desferioxamină este negativ.

### **Tratament**

#### **Ținta tratamentului**

Controlul hiperparatiroidismului sever (vezi mai sus) și a valorilor calciului și fosfaților serici (vezi mai sus).

#### **Doze**

Doza de inițiere: 30 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în timpul meselor sau imediat după masă.

Doza de întreținere: între 30 - 180 mg/zi și trebuie individualizată (uzual 60 - 90 mg/zi).

Ajustarea dozei: se face la 2 - 4 săptămâni prin creșterea secvențială a dozei cu câte 30 mg până la atingerea valorilor recomandate ale iPTH (150 - 300 pg/mL), fără apariția hipocalcemiei:

- 30 mg/zi  $\rightarrow$  30 mg x 2/zi  $\rightarrow$  90 mg/zi  $\rightarrow$  60 mg x 2/zi  $\rightarrow$  90 mg x 2/zi, în funcție de:

1. în funcție de calcemie (clinic și paraclinic):

a. calcemie totală corectată  $> 8,4$  mg/dL - doza de cinacalcet este menținută sau crescută pentru a atinge obiectivul terapeutic de reducere a iPTH;

b. calcemie totală corectată între 7,5 - 8,4 mg/dL și/sau apariția semnelor clinice de hipocalcemie - se reduce doza de cinacalcet cu 30 mg/zi, se adaugă sau se cresc dozele sărurilor de calciu, se crește concentrația calciului în dializant la 3,5 mEq/L (1,75 mmol/L), se adaugă sau se cresc dozele derivaților vitaminei D (dacă fosfatemia este  $< 5,5$  mg/dL și produsul fosfo-calcic  $< 55$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>). Dacă persistă semnele clinice de hipocalcemie și 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 creșterea calcemiei  $> 8,4$  mg/dL și dispariția semnelor clinice de hipocalcemie, administrarea cinacalcet poate fi reluată cu doza imediat inferioară celei pe care o urma bolnavul în momentul incidentului.

2. în funcție de nivelul iPTH seric:

a. între 150 - 300 pg/mL - se menține aceeași doză;

b. peste 300 pg/mL - se crește doza cinacalcet treptat, cu câte 30 mg/zi la 2 - 4 săptămâni interval, până la atingerea obiectivului terapeutic, fără apariția 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. persistența iPTH peste 500 - 800 pg/mL (peste 8 - 12 x limita superioară a valorii normale a laboratorului) după ajustarea corectă a dozelor de cinacalcet și utilizarea adecvată a celorlalte mijloace terapeutice recomandate;

b. apariția complicațiilor clinice ale hiperparatiroidismului sever (calcifilaxie, fracturi în os patologic, ruptura tendonului mușchiului cvadriceps, calcificări metastatice).

#### **Monitorizare**

1. Calcemie (calciu ionic seric măsurat direct cu electrod specific sau calcemia totală corectată)  
- săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
2. Fosfatemie și produs fosfo-calcic - săptămânal în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi lunar;
3. iPTH - lunar în fazele de inițiere și ajustare a dozei, apoi trimestrial;
4. Aluminemie - anual.

### **Prescriptori**

Prescrierea și monitorizarea tratamentului cu cinacalcet hidrocloric va fi efectuată de către medicii nefrologi, cu aprobarea comisiilor CNAS. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru cinacalcet hidrocloric, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 94, cod (H004E): DCI CETRORELIXUM**

### **I. Definiția afecțiunii:**

**Infertilitate:** absența concepției după un an de raporturi sexuale neprotejate.

Această limită se bazează pe constatarea faptului că rata fecundității lunare în populația generală este de 15 - 20%, iar în decursul unui an se așteaptă ca 86 - 94% dintre cupluri să obțină o sarcină.

### **Indicații ale stimulării ovariene în infertilitate:**

#### **1. Disfuncții ovulatorii:**

- Oligoovulația (ovulații rare, neregulate)
- Anovulația (ovulație absentă, inclusiv boala ovarului polichistic)
- Deficiențe ale fazei luteale

#### **2. Infertilitate de cauză neexplicată**

**3. Stimularea dezvoltării foliculare la femei cu deficit sever de FSH și LH.** Administrarea concomitentă de FSH și LH, tratament de primă intenție.

### **CLASIFICAREA DISFUNCȚIILOR OVULATORII (OMS)**

**OMS Grup I:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, amenoree, fără producție de estrogeni endogeni.

Nivel de prolactină normal.

Nivel FSH scăzut, nivel LH scăzut (hipogonadism hipogonadotrop)

Indicație terapeutică: administrarea de primă intenție de FSH și LH

**OMS Grup II:** Disfuncții hipotalamo-hipofizare, disfuncții ale ciclului menstrual, deficiențe ale fazei luteale. Producție endogenă de estrogeni adecvată. Nivel de prolactină normal. Nivele de FSH normal sau scăzut.

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

Afecțiune cronică

### **Indicațiile tratamentului:**

Prevenirea ovulației 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:**

- Absența afecțiunilor care contraindică sarcina
- Absența infecțiilor genitale acute în momentul începerii tratamentului
- Frotiu Papanicolau - normal

- Culturi sterile din col și sperma partenerului
- Uter și cel puțin o trompă permeabile
- FSH bazal < 10 ml/ml
- Minim 1 mil. de spermatozoizi mobili

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 și în condiții ce permit instituirea de urgență a tratamentului în cazul apariției reacțiilor alergice/pseudoalergice.

Următoarea injecție poate fi autoadministrată dacă pacienta este avertizată asupra semnelor și simptomelor care pot indica hipersensibilitatea, consecințele acesteia și necesitatea unei intervenții medicale imediate.

Conținutul unui flacon (0,25 mg cetrorelixum) se administrează injectabil o dată pe zi, la interval de 24 ore, fie dimineața, fie seara. După prima administrare se recomandă ținerea sub observație a pacientei timp de 30 minute pentru siguranța că nu apar reacții alergice/pseudoalergice. Măsurile de tratament în cazul unor astfel de situații 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 inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine inclusiv în ziua de inducere a ovulației.

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 inițierea stimulării ovariene) cu gonadotrofine urinare sau recombinante și se continuă pe tot parcursul tratamentului cu gonadotrofine până în seara precedentă zilei de inducere a ovulației.

Numărul de cicluri de tratament este variabil în funcție de răspunsul individual la tratament al pacientei.

#### **SCHEMA DE TRATAMENT CU ANTAGONIȘTI 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 funcție 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 și 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 și periodicitate)**

##### **Parametrii clinici:**

##### **Evaluarea cuplului:**

a. Anamneza ambilor parteneri:

1. Vârsta, greutate, stare civilă, durata infertilității, metode de contracepție utilizate și durata de timp, stil de viață (fumat, consum de alcool, medicamente, droguri, cure de slăbire), obiceiuri alimentare, condiție fizică, animale de casă, riscuri legate de profesie, expunere la radiații sau toxice, traume, stres.

2. Antecedente medicale familiale: afecțiuni genetice, afecțiuni maligne;

3. Antecedente medicale personale: sarcini anterioare și evoluția lor (antecedente obstetricale: sepsis puerperal, avorturi repetate), antecedente genitale: infecții pelvine, BTS, dismenoree, antecedente genitale chirurgicale), caracteristicile ciclului menstrual, aspecte ale vieții sexuale (disfuncții sexuale: dispareunie, vaginism), factori cervicali: secreție de mucus, conizație, electrocauterizare), factori endocrini: pattern menstrual, hirsutism, galactoree etc.), alergii, boli cu transmitere sexuală, boli cronice sau maligne, antecedente chirurgicale, ectopie testiculară, varicocel, boli infecțioase și vaccinări.

4. Anamneza specifică partenerului masculin: ocupația (sedentarism, iradiere, mediu toxic), infecții (orhite, epididimite, tuberculoză, boli venerice), consum de medicamente (chimioterapie, antihipertensive, sulfasalazina, alcool, nicotină), funcția sexuală (frecvența coitului, erecție/ejaculare)

b. Depistarea factorilor de risc care reduc șansele de succes ale tratamentului;

c. Depistarea apariției situațiilor care pot afecta negativ utilizarea unei anumite scheme de tratament.

### **Parametrii paraclinici:**

**1. Investigații paraclinice** ce trebuie efectuate înainte începerii tratamentului:

### **INVESTIGAREA PARTENERULUI FEMININ**

#### **A. Investigații generale:**

- Examen clinic general: înălțime, greutate, palpare sâni, palpare abdomen, examenul pelvisului

- Hemoleucograma
- Grupa sanguină
- Screening pentru Hepatită B și HIV
- Frotiu cervico-vaginal
- Mamografie după vârsta de 35 - 40 ani
- Testarea imunității la rubeolă, eventual varicelă
- Profil hormonal bazal: FSH, Estradiol în ziua a 3-a a ciclului
- Monitorizarea ovulației
- Ecografie genitală

#### **B. Investigații suplimentare în funcție de patologia individuală:**

- Analize hormonale: TSH, Prolactina, LH, Progesteron, Androgeni, Inhibina B
- Testări: Chlamydia, Mycoplasme, Toxoplasma, Listeria
- Histerosalpingografia
- Laparoscopie
- Investigații imunologice
- Investigații genetice
- Biopsie de endometru în ziua 21 a ciclului
- Teste pentru detectarea anticorpilor antispermatici în sânge sau secreție 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 declanșarea ovulației

• 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 urmărește ecografic:**

a. evaluarea dezvoltării endometrului (se estimează o grosime minimă de 8 mm la momentul ovulației);

b. evaluarea numărului și mărimii foliculilor ovarieni.

**2. Analize hormonale:**

- Dozare de Estradiol în ziua 2, 7 și 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 șansa 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 susținerea luteală);

- se poate face reducere foliculară.

**EVALUAREA FORMELOR CLINICE ALE SINDROMULUI DE HIPERSTIMULARE OVARIANĂ:**

**Debut:** imediat postovulator

**Forma ușoară:**

- disconfort abdominal;

- creștere în greutate;

- distensie abdominală ușoară;

- ovare de 5 - 8 cm diametru;

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;

- hidratare, măsurarea greutății și urmărirea diurezei;

- evitarea eforturilor și a raportului sexual;

- administrare de analgetice orale;

**Forma medie:**

- greață, vomă, durere abdominală;

- dispnee;

- distensie abdominală, ascită moderată;

- ovare < 12 cm diametru;

**Conduita terapeutică:**

- tratament conservator, simptomatic, ambulator;

- hidratare, măsurarea greutateii și urmărirea diurezei;
- evitarea eforturilor și a raportului sexual;
- administrare de analgetice orale;

#### **Forma severă:**

- ascită, hidrotorax, distensie abdominală marcată;
- hemoconcentrație, hipovolemie, oligurie;
- insuficiență renală, tromboembolism, ruptură ovariană;

#### **Conduita terapeutică:**

- spitalizare, monitorizare clinică și paraclinică;
- reechilibrare hidroelectrolitică;
- administrare de albumină și heparină;
- prudență deosebită în administrarea de diuretice;
- paracenteză, toracocenteză;

#### **3. Criterii de eficiență 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 numeroși foliculi intermediari cu dimensiuni de 10 - 14 mm;
- antecedente de Sindrom de Hiperstimulare Ovariană.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

##### **1. Reacții adverse:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau orice analog structural de GnRH, hormoni peptidici sau oricare dintre excipienți

- Sindrom de Hiperstimulare Ovariană

##### **2. Comorbidități:** Paciente cu afecțiuni renale sau hepatice moderate sau severe

##### **3. Sarcina și alăptarea**

##### **4. Menopauza**

**VII. Reluare tratament (condiții)** - doar pentru afecțiunile 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 apariției unei reacții adverse, tratamentul cu cetrorelixum este reluat la următorul ciclu de tratament în aceleași condiții de prescriere.

Numărul de cicluri de tratament este stabilit de către medicul specialist în funcție de răspunsul individual al pacientei.

**VIII. Prescriptori:** Medici din specialitatea obstetrică - ginecologie și endocrinologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 95 cod (H006E): DCI SOMATROPINUM LA COPII, ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE ȘI LA ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE**

Tratamentul cu hormon de creștere este disponibil de peste cincizeci de ani, la ora actuală fiind un produs biosintetic, GH uman recombinant (rhGH), cu administrare zilnică. Asigurarea



securității terapeutice rămâne o preocupare majoră a acestei terapii, de aceea NU se recomandă administrarea acestui preparat în afara indicațiilor din acest protocol.

## **A. COPII**

### **SCOPUL TRATAMENTULUI CU rhGH LA COPII**

Promovarea pe termen scurt și lung a unei creșteri liniare compensatorii la anumite categorii de copii hipostaturali - deficit de hormon de creștere (GH), sindrom Turner, mutații SHOX, copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA nerecuperat), copii cu boli renale cronice.

Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ, atingerea înălțimii finale a populației de referință, dacă este posibil - pentru categoriile sus-menționate.

Substituția GH după închiderea cartilajelor de creștere la copii cu deficit reconfirmat de GH - perioada de tranziție.

### **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE**

#### **I. 1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH**

I. 1.1. Terapia cu rhGH (somatropinum) este indicată la **copiii cu deficiență demonstrabilă de hormon de creștere (GH)**, prin integrarea criteriilor auxologice cu investigații biochimice, hormonale și auxologice.

Următoarele criterii trebuie îndeplinite cumulativ\*):

- Criteriul auxologic
- Talie < **-2,5 DS** față de media pentru vârstă sau sex

**sau**

Talie între -2 și -2,5 DS și 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 și -2,5 DS și talie mai mică cu **1,6 DS** sub talia țintă genetic

- Vârsta osoasă trebuie să fie peste 2 ani întârziere față de vârsta cronologică
- Copilul (în general peste 3 ani) trebuie să aibă 2 teste DIFERITE negative ale secreției GH (**anexa 1**) sau 1 test negativ și 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 și la băieți > 14 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar

**Se recomandă** efectuarea priming-ului la fete cu vârsta cronologică > 10 ani și băieți > 11 ani dacă nu sunt prezente semnele clinice/hormonale de debut pubertar atunci când talia finală predictată este cu mai puțin de 2 DS sub media populației de referință (în limite normale).

---

#### **\*) EXCEPȚII/SITUAȚII PARTICULARE:**

Copiii cu deficit GH dobândit post iradiere sau postoperator fără creștere recuperatorie sau care se încadrează la punctul 1.1.

- la această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului și/sau neurochirurgului.

Pacienții cu deficit de GH dobândit postoperator și/sau postiradiere nu necesită documentarea prin testarea dinamică a deficitului de GH dacă valoarea IGF1 este sub limita inferioară a normalului pentru vârstă și sex sau dacă asociază minim un alt deficit hipofizar.

Nou-născuții\*\*), sugarii și copiii mici (1 - 3 ani) cu suspiciune înaltă de deficit congenital de GH (hipoglicemii persistente și/sau recurente la care au fost excluse toate celelalte cauze pediatrie de hipoglicemii), care au imagistică cerebrală sugestivă (neurohipofiză ectopică + hipoplazie hipofizară + anomalii de tijă) și/sau coexistența a cel puțin încă unui deficit de

hormoni hipofizari) - pot beneficia de terapia cu Somatropinum fără testarea în dinamică a secreției.

---

\*\*) La nou născut cu vârsta < 7 zile este nevoie și de o valoare GH < 5 ng/ml.

**Nanismul idiopatic** este considerat o tulburare a axului GH - IGF1 și are aceeași indicație de principiu dacă îndeplinește concomitent **toate** următoarele condiții:

- au statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex;
- statură mai mică de 2 DS față de talia medie parentală exprimată în DS;
- au VO normală sau întârziată față de vârsta cronologică;
- au IGF 1 normal sau mai mic pentru vârstă;
- fără istoric de boli cronice, cu status nutrițional normal (IMC > -2 DS pentru vârstă și sex conform criteriilor OMS) la care au fost excluse alte cauze de faliment al creșterii

**Această indicație se codifică 251.**

I.1.2. Terapia cu rhGH (somatropin) este recomandată **fetelor cu sindrom Turner și copiilor de ambele sexe cu deficitul genei SHOX (deleție completă sau mutații).**

Următoarele CRITERII TREBUIE ÎNDEPLINITE CUMULATIV:

- Confirmarea citogenetică sau moleculară este obligatorie;
- Se recomandă inițierea tratamentului la vârstă cât mai mică (dar nu înainte de 3 ani de vârstă), de îndată ce există dovada falimentului creșterii (talie sub -1,8 DS față de media populației normale) și părinții/apartinătorii sunt informați în legătură cu riscurile și beneficiile acestei terapii;
- Se recomandă introducerea la o vârstă adecvată (11 - 12 ani) a terapiei cu hormoni sexuali pentru sindromul Turner; deleția unuia dintre cromozomii X distal de Xq24 nu este considerat sindrom Turner fiind catalogat ca și insuficiență ovariană primară;
- La fetele cu sindrom Turner, în cazul prezenței cromozomului Y în întregime sau fragmente (evidențiate prin FISH, cariotip) se recomandă gonadectomia profilactică înainte de începerea tratamentului. Prezența la examenul clinic a unor semne de masculinizare/virilizare impune precauție și consultarea unui centru de genetică moleculară pentru testarea moleculară a fragmentelor de cromozom Y criptic.

**Această indicație 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 condiția **să îndeplinească toate condițiile de mai jos:**

- talie < -2 DS;
  - criteriile de viteză descrise la 1.1;
  - status nutrițional optim;
  - anomaliile metabolice minimizate;
  - terapia steroidică redusă la minim.
- În timpul terapiei este obligatoriu:
- Asigurarea unui aport caloric adecvat și 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 față de limita superioară pentru vârstă, PTH < 800 pg/ml pentru IRC std 5 și PTH < 400 pg/ml pentru IRC std 2 - 4);
  - Administrare de derivați de vitamina D.

**Această indicație se codifică 251.**

I.1.4. Terapia cu rhGH (somatropin) la **copiii mici pentru vârsta gestațională (SGA, MVG)** este indicată și este parte a acestui ghid. Terapia se administrează la copiii care îndeplinesc **toate** următoarele criterii:

- Au greutatea la naștere sub 2 DS sau/și lungimea sub 2 DS raportat la valorile normale corespunzătoare vârstei gestaționale (**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 și are aceeași indicație de principiu.

Diagnosticul necesită confirmarea medicului specialist genetician (prin diagnostic molecular sau clinic conform criteriilor Netchine-Harbison - **anexa 3** - după efectuarea diagnosticului diferențial).

Considerații 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 incluși în vedere pentru terapia cu Somatropinum în cazuri selectate și cu avizul comisiei multidisciplinare (alcătuite din medic genetician, pediatru, endocrinolog, neuropsihiatru infantil);
- Se recomandă temporizarea inițierii terapiei până la corectarea deficitului caloric.

**Această indicație se codifică 261.**

**Considerații tehnice**

Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime 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 naștere sunt cele publicate de OMS în urma studiului INTERGROWTH-21<sup>st</sup> - **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 internațional 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 și tratamentul hipotiroidismului central sau periferic (inclusiv subclinic) înainte de testele dinamice este obligatoriu.

$DS \text{ talie medie parentală} = [(DS \text{ talie mamă} + DS \text{ talie tată})/2] \times 0,72$

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 băieți 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 și la băieți β-estradiol 2 mg (1 mg/kg corp sub 20 kg) pentru 2 zile apoi testare.

**I.2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea 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 funcției tiroidiene\*); atunci când contextul clinic o impune evaluarea funcției suprarenale sau gonadice\*).
- imagistică computer-tomografică sau RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare, epifizare, cerebrale\*\*) (la pacienții de la punctul 1.1).
- în funcție de categoria de pacienți eligibili se mai recomandă: teste genetice, cariotip, filtrat glomerular\*), excludere documentată a altor cauze de hipostatură - talie părinți, 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 DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Deficiența staturală produce invaliditate permanentă dacă nu este tratată. În această situație "prioritizarea" este inacceptabilă din punct de vedere etic, după normele europene.

## **III. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A COPIILOR CU DEFICIENȚĂ STATURALĂ**

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la copii. Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate pentru fiecare tip de afecțiune - între 25 - 60 mcg/kg corp/zi până la terminarea creșterii (a se vedea mai jos paragraful IV.3. "situații de oprire definitivă a tratamentului") sau apariția efectelor adverse serioase (vezi prospectele). Administrarea preparatelor de somatropină biosimilare se face după scheme asemănătoare. **Se va folosi doza minimă eficientă și dozele se vor manipula în funcție de încadrarea diagnostică și de răspunsul la terapie.**

## **IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU rhGH (SOMATROPINUM)**

IV.1. Inițierea și monitorizarea pacienților 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 (București, Cluj, Tg. Mureș, Iași, Timișoara, Constanța, Craiova, Sibiu) numit evaluator.

Se apreciază la interval de 6 luni următorii parametri:

- auxologici
- de laborator (hemogramă, biochimie, IGF1, funcție tiroidiană și dacă este cazul adrenală, gonadică, evaluarea metabolismului glucidic)
- clinic (efecte adverse)
- aderența la tratament

Vârsta osoasă se va monitoriza la 6 - 24 luni în mod individualizat.

IV.2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de tratament:

- în nanismul prin deficit GH un câștig DS talie de cel puțin 0,5
- în nanismele GH suficiente un câștig în DS talie de cel puțin 0,3

În cursul următorilor ani de tratament:

- reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere.

Rezultatul reevaluării poate fi:

- Ajustarea dozei zilnice
- Oprirea temporară (minim 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

IV.3. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți **sau**
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an **sau**
- Atingerea taliei dorite **sau**
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani
- Neîndeplinirea criteriului de eficiență terapeutică specific de la punctul IV.2.

**V. Prescriptori:** medici endocrinologi și/sau medici nefrologi (pentru I. 1.3 - boala cronică de rinichi). Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări.

### **B. PACIENT CU DEFICIT DE GH AFLAT ÎN PERIOADA DE TRANZIȚIE (COPILĂRIE-ADULT):**

Perioada de tranziție la pacienții cu deficit de hormon de creștere (DGH) cu debut în copilărie - este definită ca o etapă de dezvoltare care începe la mijlocul adolescenței până la 6 - 7 ani după atingerea înălțimii adulte.

Chiar dacă o viteză de creștere sub 2 cm pe an la un adolescent indică faptul că creșterea statură se încheie, o creștere somatică dependentă de hormonul de creștere (GH) va continua în următorii ani; hormonul de creștere are efecte asupra metabolismului osos și lipidic, compoziției corpului și calității vieții (QoL), și după atingerea înălțimii adulte;

Diagnosticul de DGH persistent este important, deoarece pacienții necesită continuarea tratamentului cu hormon de creștere uman recombinant (rhGH) pentru a obține mineralizarea completă a scheletului și pentru a preveni potențialele modificări ale compoziției corporale și ale metabolismului lipidic găsite la adulții cu DGH.

După oprirea tratamentului cu rhGH în scopul promovării creșterii (atingerea vârstei osoase/vitezei de creștere conform pct. IV.3 de la lit. A) pacientul va fi reevaluat în vederea stabilirii statusului de persistență a deficitului GH și oportunității inițierii 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 creșterii cu Somatropinum -de către medicul care a inițiat și monitorizat terapia în scopul promovării creșterii.

**Retestarea nu este necesară la:**

- pacienții în tranziție cu deficite hormonale hipofizare multiple ( $\geq 3$ ) indiferent de cauză și niveluri scăzute de IGF-1 seric ( $< -2,0$  SDS);
- la pacienții cu defecte genetice dovedite care afectează axele hipotalamo-hipofizare;
- la pacienții cu defecte structurale ale regiunii hipotalamo-hipofizare cu excepția neurohipofizei ectopice

La acești pacienți terapia cu rhGH poate fi continuată în scop substitutiv.

**Pacienți care se vor reevalua printr-un test de stimulare de GH în faza de tranziție:**

- pacienți cu **DGH izolat idiopatic**, care au niveluri de IGF-1 seric normal- scăzute (între 0 și -2 SDS) sau scăzute ( $< -2$  SDS) ;
- pacienți cu **DGH idiopatic** care asociază încă un deficit adenohipofizar;
- pacienți cu **DGH izolat** cu hipoplazie hipofizară sau neurohipofiza ectopică;
- istoric de iradiere craniană (la acești pacienți -se are în vedere retestarea și mai târziu în timpul perioadei de tranziție sau la vârsta adultă- dacă dovedesc status de suficiență GH la prima

testare fiind cunoscut că riscul de dezvoltare a DGH persistent după radioterapie este cu atât mai crescut cu cât dozele de radiații sunt mai mari și cu cât durata de timp de la terapie este mai mare.

Atunci când sunt prezente și alte deficite hipofizare ele trebuie substituite adecvat înainte de retestare;

La pacienții cu **DGH izolat idiopatic - și IGF-1 seric  $\geq 0$  SDS**, - retestarea și 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 și teste de stimulare ale secreției 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 funcție de IMC): IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> - GH < 11 ng/ml; IMC 25 - 30 kg/m<sup>2</sup> - GH < 8 ng/ml; IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, 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 și reevaluării statusului axei GH-IGF1, pacientul trebuie să aibă și o evaluare completă care să includă: compoziția corporală, densitatea minerală osoasă, profilul lipidic și glucidic . Dacă DGH este confirmat și este reînstituită terapia rhGH în scop substitutiv - aceste examene trebuiesc efectuate periodic, așa cum este prezentat în secțiunea C.

La reluarea terapiei cu rhGH la pacienții în tranziție, 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 depășirea limitei superioare a intervalului normal (IGF-1 >2 SDS). Doza trebuie modificată în funcție de răspunsul clinic, nivelurile serice de IGF-1, efectele secundare și considerentele individuale ale pacientului .Pacienții vor fi monitorizați ca tineri adulți conform secțiunii C.

### **C. ADULȚI CU DEFICIT AL HORMONULUI DE CREȘTERE**

#### **Introducere**

Deficitul de hormon de creștere la adult (DGHA) este o entitate clinică bine conturată, important de diagnosticat datorita consecințelor sale. Astfel DGHA se poate asocia cu reducerea calității vieții, în special prin reducerea forței musculare și a capacității de efort, alterarea compoziției corporale (reducerea masei musculare și creșterea țesutului adipos), osteopenie/osteoporoza. Însă DGHA este de asemenea asociat cu insulinorezistența și alterarea factorilor de risc cardiovascular. Pe termen lung, este cunoscut faptul că pacienții cu hipopituitarism și deficit de GH au o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare (Toogood A 2004) și a diabetului zaharat (Abs R 1999). În prezent, există studii care au arătat ca tratamentul cu hormon de creștere ameliorează insulinorezistența, factorii de risc cardiovascular și calitatea vieții.

Pacienții cu hipopituitarism și DGHA care primesc doar tratament convențional, fără tratament cu hormon de creștere, 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 mortalității la rate similare cu populația generală (Svensson J 2004).

La nivel internațional, există protocol de tratament al deficitului de GH la adulți, elaborat în aprilie 1997 de GH Research Society (GRS), care a convenit pentru organizarea unui workshop internațional, care a formulat Ghidurile de Consens pentru Diagnosticul și Tratamentul Adulților

cu DGHA, ghiduri care au fost aprobate la nivel internațional de către autoritățile de sănătate și asociațiile 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 noutățile care au apărut în ultimii 10 ani (1).

### **Obiectivele terapiei stabilite în ghidul de consens(1)**

I.1. Tratamentul cu GH la adulții cunoscuți cu DGH din copilărie și care au atins înălțimea finală

- Scopul tratamentului după oprirea creșterii liniare este acela de a dobândi dezvoltarea somatică completă incluzând acumularea de masă osoasă și masă musculară
- Terapia de substituție cu GH este bine să fie continuată la toți adulții tineri cu DGHA persistent după atingerea înălțimii finale
- Adolescenții cu DGH care refuză tratamentul trebuie să fie atent monitorizați. Evidența unor anomalii ale compoziției corporale trebuie să fie un indicator puternic pentru reînceperea tratamentului cu GH, după o nouă discuție cu pacientul.

I.2. Tratamentul cu GH la pacienții cu DGHA dobândit în viața adultă:

- îmbunătățire a compoziției corporale
- preservării masei scheletale
- normalizarea factorilor de risc cardiovascular
- menținerea statusului IGF-1
- nivel optim de funcționare fizică și psihologică

## **I. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMON DE CREȘTERE LA ADULT (DGHA)**

**I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu rhGH (care necesită testarea prealabilă pentru DGHA)**

1. Adulții cu DGH cu debut în copilărie care nu au beneficiat de inițierea tratamentului substitutiv la începutul perioadei de tranziție;
2. Pacienții cu semne și simptome de boala hipotalamo hipofizară
3. Pacienții care au fost supuși radioterapiei craniene, terapiei chirurgicale sau antitumorale. La această categorie de pacienți terapia cu somatropinum se va iniția după minim 1 an de la momentul stabilirii statusului de vindecare/remisie/staționar (în funcție de diagnosticul etiologic și de tipul terapiei aplicate) și obligatoriu cu avizul scris al oncologului.
4. Pacienții 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 adulți, mai ales odată cu înaintarea în vârstă, nu este recunoscut ca entitate cu indicație de terapie substitutivă cu rhGH.**

### **I.2. Testele diagnostice pentru DGHA**

1. IGF-1 +/- IGF BP3
2. Testul de toleranță la insulină (TTI)
3. Testul la glucagon
4. Testul la GHRH și arginină hidroclohid
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 și completarea recomandărilor de tratament se va face doar în centrele universitare agreate, și anume în clinicile de endocrinologie din București, Cluj Napoca, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Sibiu, Craiova și Constanța

### **I.2.2 Efectuarea testelor dinamice (Vezi anexa 5)**

1. **TTI** - testul recomandat; evaluează integritatea axei hipotalamo-hipofizare și 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 hidroclohid** - 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 adulți,

**Nota: 1. Pentru pacienții care au 3 sau mai mult de 3 deficiențe ale hormonilor hipofizari deja în tratament de substituție și o concentrație serică a IGF-1 sub limita inferioară a normalului pentru vârsta și sex au probabilitate > de 97% de a avea DGHA, nu se efectuează testele de stimulare**

**Nota: 2. Pacienții adulți tineri cu DGH cu debut în copilărie tratați cu rhGH pentru promovarea creșterii și ulterior cu terapie rhGH de substituție introdusă în perioada de tranziție timpurie - conform secțiunii B - vor continua tratamentul fără retestare**

**Nota: 3. La celelalte categorii de pacienți, 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 funcție de tipul testului ales

- Pentru **TTI și testul cu glucagon**, valoarea prag (**cutoff**) pentru GH este < de 3  $\mu\text{g/l}$
- Pentru **GHRH+arginina hidroclohid**:
  - IMC < 25  $\text{kg/m}^2$ , GH < 11  $\mu\text{g/l}$
  - IMC 25 - 30  $\text{kg/m}^2$ , GH < 8  $\mu\text{g/l}$
  - IMC > 30  $\text{kg/m}^2$ , GH < 4  $\mu\text{g/l}$
- Pentru Macimorelin valoarea prag (cutoff) pentru GH este < 2,8  $\mu\text{g/l}$  (ng/dl)
- Testele de stimulare trebuie efectuate doar în unitățile 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 internațional acceptat (IRP IS 98/574)
- Standardul internațional aprobat de OMS pentru IGF-1 este 02/254 (ref 10).

### **I.2.4. Limitările testelor de stimulare:**

- Variabilitatea interindividuală în ceea ce privește răspunsul la teste
- TTI este contraindicat la pacienții cu cardiopatie ischemică, comițialitate
- Testele combinate explorează atât hipotalamusul cât și glanda pituitară, astfel încât DGHA determinată de o afecțiune hipotalamică să nu fie omisă
- TTI a demonstrat cea mai mare sensibilitate și specificitate în primii 5 ani după iradiere, fapt demonstrat de studiile cu pacienți tratați prin iradiere craniană



- TTI este necesar să fie efectuat și în cazul pacienților care au primit iradiere craniană, și la care nivelul GH după efectuarea testului GHRH + arginina este normal
- La pacienții cu iradiere craniană și la cei cu leziuni inflamatorii și infiltrative, DGHA poate apărea la câțiva ani după prima iradiere
- Arginina hidroclohid, Clonidina, L-DOPA nu sunt teste utilizate pentru adulți

### **I.3. Markerii biochimici pentru acțiunea GH**

- IGF-1 - valoare de screening bună pentru pacienții tineri < 40 de ani și BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> cu evidență de hipopituitarism

- Un IGF-1 normal nu exclude un DGHA la orice vârstă

Nivelurile de IGF-1 sunt dependente de mulți factori:

- La pacienții obezi, secreția de GH este suprimată, dar nivelul de IGF-1 este normal
- La pacienții subnutriți, IGF-1 este scăzut
- Nu există nici o altă alternativă superioară IGF-1, pentru a aprecia acțiunea GH

## **II. Tratamentul pacienților adulți cu DGHA**

Scopul tratamentului de substituție cu GH este acela de a corecta anomaliiile metabolice, funcționale sau psihologice asociate DGHA. Toți pacienții care au documentat DGHA sever sunt eligibili pentru terapia de substituție cu GH.

### **II.1. Ghidurile pentru stabilirea dozei optime**

- Secreția de GH este mai mare la pacienții tineri față de cei în vârstă și la femei comparativ cu bărbați
- Doza inițială recomandată este menționată în secțiunea IV la schema de tratament a adulților cu deficit de GH
- Stabilirea dozei în funcție de greutatea corporală nu este recomandată din cauza existenței unei mari variații interindividuale în absorbție, în sensibilitatea la GH, și în lipsa unei dovezi clare ca administrarea unei doze de substituție mai mari este necesară pentru pacienții cu greutate corporală mai mare. Este recomandat ca GH să fie administrat seara la culcare pentru a mima secreția de GH din timpul nopții.
- Creșterea dozelor trebuie să fie graduală, individualizată și condusă în funcție de răspunsul clinic și biochimic apreciat prin dozarea IGF1 plasmatic la fiecare 6 săptămâni, după orice modificare de doză
- Dozele recomandate pentru adolescenți în perioada de tranziție sunt intermediare între dozele necesare pentru perioada de creștere și cele necesare pentru adulți

### **II.2. Interacțiunile hormonale**

#### Terapia cu hormoni sexuali

- Terapia de substituție cu steroizi sexuali trebuie să fie optimizată înainte de testarea GH sau inițierea terapiei de substituție cu GH
- Studiarea interacțiunilor între terapia de substituție cu steroizi sexuali și acțiunea GH a demonstrat că estrogenii administrați pe cale orală diminuează acțiunea GH, conducând la necesitatea administrării unor doze mai mari de GH
- Este preferabil ca terapia de substituție cu estrogeni la paciențele cu hipopituitarism să fie administrată pe cale transdermică datorită interacțiunilor cu GH și necesitatea creșterii dozelor de GH
- Terapia de substituție cu hormoni sexuali după perioada normală de menopauză trebuie să fie bazată pe recomandările normale pentru populația 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 substituție androgenice

### Terapia de substituție glucocorticoidă

- GH și IGF-1 influențează metabolismul glucocorticoizilor prin reglarea activității 11  $\beta$  hidroxisteroid dehidrogenazei, tip 1 (11  $\beta$ -HSD1), enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol. Inițierea terapiei de substituție cu GH poate demasca o insuficiență adrenală secundară la unii pacienți prin reducerea activității 11  $\beta$ -HSD1

- La pacienții cu insuficiență adrenală centrală, inițierea terapiei cu GH poate necesita creșterea dozei de hidroclorizol

- Este necesară monitorizarea atentă a pacienților, în ceea ce privește greutatea, apetitul, sau dispoziția pentru evaluarea necesarului de glucocorticoizi și eventuala modificare a dozelor de glucocorticoizi

### Terapia de substituție tiroidiană

- Măsurarea TSH nu este de ajutor la pacienții cu hipopituitarism

- GH crește 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 pacienții cu terapie de substituție tiroxinică, terapia cu GH poate necesita ajustarea dozelor de hormoni tiroidieni

### **II.3. Monitorizarea eficienței**

- **Examinarea clinică** atentă, precum monitorizarea greutății, înălțimii și indexului de masă corporală sunt necesare înainte de începerea terapiei

- Pentru monitorizarea răspunsului la terapia GH poate fi folosit ca parametru obiectiv **compoziția corporală** Compoziția corporală poate fi măsurată prin antropometrie simplă (ca de exemplu: circumferința taliei, pliuri cutanate) sau prin bioimpedanța sau DXA. Recomandările internaționale acceptate privind circumferința taliei sunt cele definite de Federația Internațională a Diabetului și când vor fi disponibile, ghidurile naționale. Compoziția corporală trebuie să fie evaluată cel puțin o dată pe an. Beneficiul așteptat este de reducere a masei grase și îmbunătățirea procentului de masă slabă.

- **DXA** este folosită ca metodă sigură pentru evaluarea **densității osoase (DMO)**, un parametru important al terapiei de substituție 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 inițierea tratamentului este redusă, la doi ani se va evalua necesitatea introducerii altor modalități terapeutice pentru afectarea osoasă.

- **IGF-1 seric** este un indicator al acțiunii hepatice GH și este cel mai util marker seric pentru titrarea dozei de GH. În cazul ajustării dozei, evaluarea trebuie să fie efectuată nu mai devreme de 6 săptămâni după schimbarea dozei. Valorile IGF-1 trebuie să fie menținute sub limita superioară a normalului (pentru vârsta și sexul pacientului), inclusiv pentru acei pacienți care au DGHA dovedit și care prezintă valori ale IGF-1 normale. După stabilirea dozei optime de tratament cu rhGH, monitorizarea eficienței și complianței la tratament se face prin evaluarea IGF1 seric la 6 luni.

- Pacienții 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 îmbunătățire a unor markeri ca presiunea diastolică, masa totală de țesut adipos, LDL (low density lipoprotein), sau colesterol care a apărut odată cu terapia de substituție cu GH. Pe lângă măsurarea circumferinței taliei, acești markeri ai riscului cardiovascular trebuie monitorizați în fiecare an la toți pacienții. Obiectivele tratamentului cardiovascular pentru pacienții adulți cu DGHA trebuie să fie asemănător cu cel adresat

populației generale. Glicemia a jeun trebuie să fie monitorizată anual din cauza creșterii prevalenței obezității la acești pacienți.

- Calitatea vieții (QoL) la pacienții adulți cu DGHA este deteriorată: nivelele de energie, satisfacerea partenerului, zilele de boala. Chestionare specifice relaționate la afecțiune QoL trebuie să fie validate pentru fiecare țară.

#### **II.4. Siguranța terapiei cu rhGH**

##### **Rezistența 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 creștere a incidenței diabetului zaharat de tip 1 sau 2. Poate crește rezistența la insulină și poate determina o înrăutățire a toleranței la glucoză. Indivizii predispuși 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 afecțiune, iar terapia de substituție cu GH continuată.

##### **Recurența tumorilor pituitare/hipotalamice**

- Nu exista nicio dovadă că recurența tumorilor hipotalamice sau pituitare este influențată de terapia de substituție cu GH

- Înainte ca terapia de substituție cu GH să fie inițiată, trebuie să fie efectuată imagistica pituitară.

- Pacienții cu tumori reziduale trebuie să fie monitorizați regulat
- Terapia cu substituție cu GH nu impune intensificarea urmăririi pacienților cu tumori hipofizare față de monitorizarea lor uzuală.

##### **Riscul de malignizare**

- Nu există dovezi care să ateste că terapia de substituție cu GH la pacienții adulți crește riscul malignizării **de novo** sau recurenței

- Terapia cu GH la copiii supraviețuitori ai tratamentului împotriva cancerului crește ușor riscul relativ de a face o neoplazie secundară, dar la adulți 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 și depistării precoce în populația generală trebuie să fie implementate

#### **III. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu rhGH**

##### **Evaluarea inițială:**

- evaluarea clinică: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC
- dozarea IGF-1
- GH bazal și 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 compoziției corporale prin bioimpedanță 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: circumferința taliei, înălțime, greutate, TA, IMC
- evaluarea efectelor adverse
- criterii antropometrice (în perioada de tranziție)
- dozare IGF-1
- glicemia a jeun, HbA1C
- hemoleucograma

#### **Evaluări anuale (suplimentar față de evaluarea la 6 luni)**

- profilul lipidic
- RMN dacă există microadenoame pituitare sau tumora reziduală pituitară post-chirurgicală
- Pacienții cu terapie de substituție tiroidiană, glucocorticoidă și gonadală necesită ajustări ale dozelor după începerea tratamentului de substituție cu GH
- analiza de masă corporală

#### **Evaluări la 2 ani (suplimentar fata de evaluarea anuală):**

- DXA

### **IV. SCHEMA TERAPEUTICĂ CU rhGH A ADULȚILOR CU DGH**

Terapia cu rhGH (somatropin) trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia cu GH la adulți.

Se administrează somatropină biosintetică în injecții subcutanate zilnice în dozele recomandate.

#### **Tratamentul de inițiere:**

- Vârsta < 30 ani: 0,4 - 0,5 mg/zi (vezi și secțiunea 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 toți pacienții cu diabet sau care sunt susceptibili de intoleranță la glucoză.

#### **Intervalul de ajustare a dozelor:**

La 2 luni, se pot crește dozele cu 0,1 - 0,2 mg/zi bazate pe răspunsul clinic, valorile IGF-1, efecte adverse, precum și pe considerentele individuale ca intoleranța la glucoza. Intervale mai mari de timp precum și creșteri mici ale dozelor sunt necesare la pacienții în vârstă.

#### **Durata terapiei cu GH**

- Dacă beneficiile sunt atinse, tratamentul trebuie continuat, dar dacă nu apar beneficii obiective după cel puțin 2 ani de tratament, terapia cu GH trebuie întreruptă.
- Dacă pacienții doresc întreruperea terapiei cu GH, după o perioadă de 6 luni de pauză, reluarea terapiei trebuie luată în considerație.

**Terapia cu GH necesită o judecată clinică serioasă și o atentă sinteză a multor variabile care trebuie să fie integrate cu expertiza specialiștilor endocrinologi cu experiență.**

**Înainte ca terapia cu GH să fie începută, clinicienii trebuie să ia în considerație monitorizarea semnelor clinice de DGHA, dozele optime pentru celelalte terapii de substituție cu alți hormoni care pot influența dozajul GH.**

**Răspunsul la terapia GH este determinat de multe variabile ca vârsta, sex, adipozitate, sau medicația concomitentă. Exista o variabilitate mare individuală în ceea ce privește răspunsul la GH.**

**V. Prescriptori: medici endocrinologi, după inițiere în centrele de referință. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei, vor monitoriza corectitudinea administrării și complianța între evaluări. Evaluarea anuală sub tratament se va face în centrele de referință sus-menționate.**

## Anexa Nr. 1

### Teste de stimulare a secreției de GH (se vor efectua două teste diferite, în zile diferite, în condițiile disponibilității preparatului și a absenței contraindicațiilor)

| Test                      | Doza                                                                                      | Metoda                                                                                                                                                                                                                                          | Orar recoltare (min) | Observații                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arginină hidroclorid ă 5% | 11 ml/kgc (0,5 g/Kgc)                                                                     | Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min                                                                                                                                                                        | 0-30-60-90           | Atenție la administrare la copii cu probleme hepatice, renale<br>Prelungirea infuziei poate duce la iritație locală, flushing, grețuri, vărsături                                                                                                                                                                                              |
| Arginină - GHRH*)         | - Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min<br>- GHRH                                           | Administrare în perfuzie (soluție 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<br>Greață, parestezii, afectarea gustului                                                                                                                                                                                                                                  |
| Glucagon                  | 0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular                                                   | Administrare nediluat                                                                                                                                                                                                                           | 0-60-120-150-180     | Grețuri, vărsături, crampe abdominale                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Clonidina                 | 0,15 mg/m <sup>2</sup> , maximum 0,25 mg - per os                                         | se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic                                                                                                                                                                             | 0-60-90-120          | Nu la pacienți cu afectare cardiacă<br>Poate cauza slăbiciune, scădere TA sistolică cu 10 - 25 mmHG și diastolică cu 5 - 15 mmHg<br>În caz de hipotensiune persistentă și simptomatică după aport hidric și sodat per os se recomandă menținerea clinostatismului, linie IV cu SF în ritm rapid, eventual inj i.v de hidroclorizol/dopamină    |
| Insulina                  | 0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate | - se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic<br>- se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic<br>- la semne clinice de hipoglicemie se poate | 0-15-30-45-60-90     | Risc de convulsii, comă hipoglicemică<br>Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH<br>Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v |

|  |  |                                       |  |  |
|--|--|---------------------------------------|--|--|
|  |  | administra gustare de<br>carbohidrați |  |  |
|--|--|---------------------------------------|--|--|

\*) este indicat pentru testare doar în perioada de tranziție

## Anexa Nr. 2

**Standardele OMS de definire a nou-născutului mic pentru vârsta gestațională (SGA) (Villar et al. Lancet 2014;384:857-68)**

| <b>GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - BĂIEȚI</b>      |           |          |
|-----------------------------------------------|-----------|----------|
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |

|                                         |           |          |
|-----------------------------------------|-----------|----------|
| <b>LUNGIME NAȘTERE (cm) - BĂIEȚI</b>    |           |          |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni +</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |

|                                               |           |          |
|-----------------------------------------------|-----------|----------|
| <b>zile)</b>                                  |           |          |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |

| <b>GREUTATE LA NAȘTERE (kg) - FETE</b>        |           |          |
|-----------------------------------------------|-----------|----------|
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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 |

| <b>LUNGIME NAȘTERE (cm) - FETE</b>            |           |          |
|-----------------------------------------------|-----------|----------|
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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     |
| <b>Vârsta gestațională (săptămâni + zile)</b> | <b>-2</b> | <b>0</b> |
| 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 și macrocefalia relativă)**

| Criteriu Clinic                                                 | Definiție                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Născut mic pentru vârsta gestațională (greutate și/sau lungime) | < -2 DS pentru vârsta gestațională                                                                                                                                                    |
| Falimentul creșterii postnatale                                 | Talie la 24 ± 1 luni < -2 DS sau talie < -2 DS în urma taliei țintă genetic                                                                                                           |
| Macrocefalie relativă la naștere                                | Circumferința craniană la naștere > 1.5 DS deasupra greutatei la naștere și/sau lungimii exprimate în DS                                                                              |
| Frunte bombată                                                  | Protruzia frunții anterior de planul facial pe imaginea din profil în perioada miciei copilăriei (1 - 3 ani)                                                                          |
| Asimetrie corporeală                                            | Diferența de lungime a membrelor > 0,5 cm sau asimetria brațelor<br>Diferența de lungime a membrelor < 0,5 cm cu minim alte două părți ale corpului asimetric (una neinteresând fața) |
| Tulburări de hrănire și/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) |
|------|--------|------------|---------|-------|---------|------------|---------|-------|---------|------------|
|      | 0      | 50.33      | 1.97    | 2 ani | 8 luni  | 92.70      | 3.85    | 5 ani | 4 luni  | 112.44     |
|      | 1 lună | 53.55      | 2.09    | 2 ani | 9 luni  | 93.43      | 3.88    | 5 ani | 5 luni  | 112.99     |
|      | 2 luni | 56.78      | 2.22    | 2 ani | 10 luni | 94.16      | 3.92    | 5 ani | 6 luni  | 113.54     |
|      | 3 luni | 60.01      | 2.34    | 2 ani | 11 luni | 94.90      | 3.96    | 5 ani | 7 luni  | 114.09     |
|      | 4 luni | 62.25      | 2.38    | 3 ani |         | 95.63      | 4.00    | 5 ani | 8 luni  | 114.64     |
|      | 5 luni | 64.49      | 2.42    | 3 ani | 1 lună  | 96.27      | 4.04    | 5 ani | 9 luni  | 115.19     |
|      | 6 luni | 66.73      | 2.46    | 3 ani | 2 luni  | 96.90      | 4.08    | 5 ani | 10 luni | 115.74     |
|      | 7 luni | 68.20      | 2.51    | 3 ani | 3 luni  | 97.54      | 4.12    | 5 ani | 11 luni | 116.29     |

|             |               |                   |                |             |               |                   |                |             |               |                   |
|-------------|---------------|-------------------|----------------|-------------|---------------|-------------------|----------------|-------------|---------------|-------------------|
|             | 8 luni        | 69.67             | 2.56           | 3 ani       | 4 luni        | 98.18             | 4.16           | 6 ani       |               | 116.84            |
|             | 9 luni        | 71.14             | 2.61           | 3 ani       | 5 luni        | 98.82             | 4.20           | 6 ani       | 1 lună        | 117.36            |
|             | 10 luni       | 72.42             | 2.66           | 3 ani       | 6 luni        | 99.45             | 4.24           | 6 ani       | 2 luni        | 117.87            |
|             | 11 luni       | 73.70             | 2.70           | 3 ani       | 7 luni        | 100.09            | 4.28           | 6 ani       | 3 luni        | 118.39            |
| 1 an        |               | 74.98             | 2.75           | 3 ani       | 8 luni        | 100.73            | 4.32           | 6 ani       | 4 luni        | 118.90            |
| 1 an        | 1 lună        | 76.02             | 2.82           | 3 ani       | 9 luni        | 101.37            | 4.35           | 6 ani       | 5 luni        | 119.42            |
| 1 an        | 2 luni        | 77.06             | 2.90           | 3 ani       | 10 luni       | 102.00            | 4.39           | 6 ani       | 6 luni        | 119.93            |
| 1 an        | 3 luni        | 78.10             | 2.97           | 3 ani       | 11 luni       | 102.64            | 4.43           | 6 ani       | 7 luni        | 120.45            |
| 1 an        | 4 luni        | 79.13             | 3.04           | 4 ani       |               | 103.28            | 4.47           | 6 ani       | 8 luni        | 120.97            |
| 1 an        | 5 luni        | 80.17             | 3.11           | 4 ani       | 1 lună        | 103.86            | 4.50           | 6 ani       | 9 luni        | 121.48            |
| 1 an        | 6 luni        | 81.21             | 3.19           | 4 ani       | 2 luni        | 104.44            | 4.52           | 6 ani       | 10 luni       | 122.00            |
| 1 an        | 7 luni        | 82.15             | 3.24           | 4 ani       | 3 luni        | 105.02            | 4.55           | 6 ani       | 11 luni       | 122.51            |
| 1 an        | 8 luni        | 83.09             | 3.30           | 4 ani       | 4 luni        | 105.60            | 4.57           | 7 ani       |               | 123.03            |
| 1 an        | 9 luni        | 84.02             | 3.36           | 4 ani       | 5 luni        | 106.18            | 4.60           | 7 ani       | 1 lună        | 123.47            |
| 1 an        | 10 luni       | 84.96             | 3.41           | 4 ani       | 6 luni        | 106.76            | 4.62           | 7 ani       | 2 luni        | 123.91            |
| 1 an        | 11 luni       | 85.90             | 3.47           | 4 ani       | 7 luni        | 107.34            | 4.64           | 7 ani       | 3 luni        | 124.35            |
| 2 ani       |               | 86.83             | 3.53           | 4 ani       | 8 luni        | 107.92            | 4.67           | 7 ani       | 4 luni        | 124.80            |
| 2 ani       | 1 lună        | 87.57             | 3.57           | 4 ani       | 9 luni        | 108.50            | 4.69           | 7 ani       | 5 luni        | 125.24            |
| 2 ani       | 2 luni        | 88.30             | 3.61           | 4 ani       | 10 luni       | 109.08            | 4.72           | 7 ani       | 6 luni        | 125.68            |
| 2 ani       | 3 luni        | 89.03             | 3.65           | 4 ani       | 11 luni       | 109.66            | 4.74           | 7 ani       | 7 luni        | 126.12            |
| 2 ani       | 4 luni        | 89.76             | 3.69           | 5 ani       |               | 110.24            | 4.77           | 7 ani       | 8 luni        | 126.57            |
| 2 ani       | 5 luni        | 90.50             | 3.73           | 5 ani       | 1 lună        | 110.79            | 4.79           | 7 ani       | 9 luni        | 127.01            |
| 2 ani       | 6 luni        | 91.23             | 3.77           | 5 ani       | 2 luni        | 111.34            | 4.81           | 7 ani       | 10 luni       | 127.45            |
| 2 ani       | 7 luni        | 91.96             | 3.81           | 5 ani       | 3 luni        | 111.89            | 4.84           | 7 ani       | 11 luni       | 127.89            |
| <b>Fete</b> | <b>Vârsta</b> | <b>Medie (cm)</b> | <b>DS (cm)</b> | <b>Fete</b> | <b>Vârsta</b> | <b>Medie (cm)</b> | <b>DS (cm)</b> | <b>Fete</b> | <b>Vârsta</b> | <b>Medie (cm)</b> |
| 10 ani      | 8 luni        | 143.39            | 6.81           | 13 ani      | 4 luni        | 157.78            | 6.51           | 16 ani      |               | 163.15            |
| 10 ani      | 9 luni        | 143.89            | 6.85           | 13 ani      | 5 luni        | 158.07            | 6.47           | 16 ani      | 1 lună        | 163.20            |
| 10 ani      | 10 luni       | 144.38            | 6.89           | 13 ani      | 6 luni        | 158.36            | 6.43           | 16 ani      | 2 luni        | 163.24            |
| 10 ani      | 11 luni       | 144.88            | 6.93           | 13 ani      | 7 luni        | 158.65            | 6.38           | 16 ani      | 3 luni        | 163.29            |
| 11 ani      |               | 145.38            | 6.97           | 13 ani      | 8 luni        | 158.94            | 6.34           | 16 ani      | 4 luni        | 163.34            |
| 11 ani      | 1 lună        | 145.89            | 6.98           | 13 ani      | 9 luni        | 159.23            | 6.29           | 16 ani      | 5 luni        | 163.38            |
| 11 ani      | 2 luni        | 146.40            | 7.00           | 13 ani      | 10 luni       | 159.52            | 6.25           | 16 ani      | 6 luni        | 163.43            |
| 11 ani      | 3 luni        | 146.91            | 7.01           | 13 ani      | 11 luni       | 159.81            | 6.20           | 16 ani      | 7 luni        | 163.47            |
| 11 ani      | 4 luni        | 147.42            | 7.02           | 14 ani      |               | 160.10            | 6.16           | 16 ani      | 8 luni        | 163.52            |
| 11 ani      | 5 luni        | 147.93            | 7.03           | 14 ani      | 1 lună        | 160.26            | 6.14           | 16 ani      | 9 luni        | 163.57            |
| 11 ani      | 6 luni        | 148.44            | 7.04           | 14 ani      | 2 luni        | 160.43            | 6.13           | 16 ani      | 10 luni       | 163.61            |
| 11 ani      | 7 luni        | 148.95            | 7.05           | 14 ani      | 3 luni        | 160.59            | 6.11           | 16 ani      | 11 luni       | 163.66            |
| 11 ani      | 8 luni        | 149.45            | 7.06           | 14 ani      | 4 luni        | 160.76            | 6.09           | 17 ani      |               | 163.70            |
| 11 ani      | 9 luni        | 149.96            | 7.07           | 14 ani      | 5 luni        | 160.92            | 6.07           | 17 ani      | 1 lună        | 163.74            |
| 11 ani      | 10 luni       | 150.47            | 7.08           | 14 ani      | 6 luni        | 161.09            | 6.06           | 17 ani      | 2 luni        | 163.77            |
| 11 ani      | 11 luni       | 150.98            | 7.09           | 14 ani      | 7 luni        | 161.25            | 6.04           | 17 ani      | 3 luni        | 163.81            |
| 12 ani      |               | 151.49            | 7.11           | 14 ani      | 8 luni        | 161.42            | 6.02           | 17 ani      | 4 luni        | 163.84            |
| 12 ani      | 1 lună        | 151.92            | 7.07           | 14 ani      | 9 luni        | 161.58            | 6.00           | 17 ani      | 5 luni        | 163.88            |

|        |         |        |      |        |         |        |      |        |         |        |  |
|--------|---------|--------|------|--------|---------|--------|------|--------|---------|--------|--|
| 12 ani | 2 luni  | 152.35 | 7.04 | 14 ani | 10 luni | 161.75 | 5.99 | 17 ani | 6 luni  | 163.91 |  |
| 12 ani | 3 luni  | 152.77 | 7.00 | 14 ani | 11 luni | 161.91 | 5.97 | 17 ani | 7 luni  | 163.95 |  |
| 12 ani | 4 luni  | 153.20 | 6.97 | 15 ani |         | 162.08 | 5.95 | 17 ani | 8 luni  | 163.98 |  |
| 12 ani | 5 luni  | 153.63 | 6.93 | 15 ani | 1 lună  | 162.16 | 5.94 | 17 ani | 9 luni  | 164.02 |  |
| 12 ani | 6 luni  | 154.05 | 6.90 | 15 ani | 2 luni  | 162.25 | 5.93 | 17 ani | 10 luni | 164.06 |  |
| 12 ani | 7 luni  | 154.48 | 6.86 | 15 ani | 3 luni  | 162.34 | 5.92 | 17 ani | 11 luni | 164.09 |  |
| 12 ani | 8 luni  | 154.91 | 6.83 | 15 ani | 4 luni  | 162.43 | 5.91 | 18 ani |         | 164.13 |  |
| 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 |        |         |        |  |

| Băieți | Vârsta  | Medie (cm) | DS (cm) | Băieți | Vârsta  | Medie (cm) | DS (cm) | Băieți | 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    |
|        | 1 lună  | 54.18      | 2.17    | 2 ani  | 9 luni  | 94.87      | 3.98    | 5 ani  | 5 luni  | 113.84     | 4.89    |
|        | 2 luni  | 57.73      | 2.30    | 2 ani  | 10 luni | 95.62      | 4.02    | 5 ani  | 6 luni  | 114.39     | 4.92    |
|        | 3 luni  | 61.28      | 2.44    | 2 ani  | 11 luni | 96.36      | 4.06    | 5 ani  | 7 luni  | 114.93     | 4.95    |
|        | 4 luni  | 63.57      | 2.46    | 3 ani  |         | 97.10      | 4.11    | 5 ani  | 8 luni  | 115.48     | 4.98    |
|        | 5 luni  | 65.86      | 2.48    | 3 ani  | 1 lună  | 97.70      | 4.14    | 5 ani  | 9 luni  | 116.03     | 5.01    |
|        | 6 luni  | 68.15      | 2.50    | 3 ani  | 2 luni  | 98.31      | 4.17    | 5 ani  | 10 luni | 116.57     | 5.04    |
|        | 7 luni  | 69.65      | 2.54    | 3 ani  | 3 luni  | 98.91      | 4.20    | 5 ani  | 11 luni | 117.12     | 5.07    |
|        | 8 luni  | 71.15      | 2.57    | 3 ani  | 4 luni  | 99.51      | 4.24    | 6 ani  |         | 117.66     | 5.09    |
|        | 9 luni  | 72.65      | 2.61    | 3 ani  | 5 luni  | 100.12     | 4.27    | 6 ani  | 1 lună  | 118.17     | 5.12    |
|        | 10 luni | 73.93      | 2.68    | 3 ani  | 6 luni  | 100.72     | 4.30    | 6 ani  | 2 luni  | 118.68     | 5.14    |
|        | 11 luni | 75.22      | 2.75    | 3 ani  | 7 luni  | 101.32     | 4.33    | 6 ani  | 3 luni  | 119.18     | 5.16    |
| 1 an   |         | 76.50      | 2.83    | 3 ani  | 8 luni  | 101.92     | 4.37    | 6 ani  | 4 luni  | 119.69     | 5.18    |
| 1 an   | 1 lună  | 77.54      | 2.89    | 3 ani  | 9 luni  | 102.53     | 4.40    | 6 ani  | 5 luni  | 120.20     | 5.20    |
| 1 an   | 2 luni  | 78.58      | 2.96    | 3 ani  | 10 luni | 103.13     | 4.43    | 6 ani  | 6 luni  | 120.70     | 5.23    |
| 1 an   | 3 luni  | 79.63      | 3.03    | 3 ani  | 11 luni | 103.73     | 4.47    | 6 ani  | 7 luni  | 121.21     | 5.25    |
| 1 an   | 4 luni  | 80.67      | 3.09    | 4 ani  |         | 104.34     | 4.50    | 6 ani  | 8 luni  | 121.72     | 5.27    |
| 1 an   | 5 luni  | 81.71      | 3.16    | 4 ani  | 1 lună  | 104.90     | 4.52    | 6 ani  | 9 luni  | 122.22     | 5.29    |
| 1 an   | 6 luni  | 82.76      | 3.23    | 4 ani  | 2 luni  | 105.47     | 4.54    | 6 ani  | 10 luni | 122.73     | 5.31    |
| 1 an   | 7 luni  | 83.66      | 3.29    | 4 ani  | 3 luni  | 106.03     | 4.56    | 6 ani  | 11 luni | 123.24     | 5.34    |
| 1 an   | 8 luni  | 84.57      | 3.35    | 4 ani  | 4 luni  | 106.59     | 4.58    | 7 ani  |         | 123.74     | 5.36    |
| 1 an   | 9 luni  | 85.47      | 3.41    | 4 ani  | 5 luni  | 107.16     | 4.60    | 7 ani  | 1 lună  | 124.23     | 5.38    |
| 1 an   | 10 luni | 86.38      | 3.48    | 4 ani  | 6 luni  | 107.72     | 4.62    | 7 ani  | 2 luni  | 124.71     | 5.41    |
| 1 an   | 11 luni | 87.28      | 3.54    | 4 ani  | 7 luni  | 108.29     | 4.64    | 7 ani  | 3 luni  | 125.19     | 5.43    |
| 2 ani  |         | 88.19      | 3.60    | 4 ani  | 8 luni  | 108.85     | 4.66    | 7 ani  | 4 luni  | 125.67     | 5.45    |
| 2 ani  | 1 lună  | 88.93      | 3.64    | 4 ani  | 9 luni  | 109.42     | 4.68    | 7 ani  | 5 luni  | 126.15     | 5.48    |
| 2 ani  | 2 luni  | 89.68      | 3.68    | 4 ani  | 10 luni | 109.98     | 4.70    | 7 ani  | 6 luni  | 126.63     | 5.50    |

|               |               |                   |                |               |               |                   |                |               |               |                   |                |
|---------------|---------------|-------------------|----------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|
| 2 ani         | 3 luni        | 90.42             | 3.73           | 4 ani         | 11 luni       | 110.55            | 4.72           | 7 ani         | 7 luni        | 127.11            | 5.52           |
| 2 ani         | 4 luni        | 91.16             | 3.77           | 5 ani         |               | 111.11            | 4.74           | 7 ani         | 8 luni        | 127.59            | 5.55           |
| 2 ani         | 5 luni        | 91.90             | 3.81           | 5 ani         | 1 lună        | 111.66            | 4.77           | 7 ani         | 9 luni        | 128.07            | 5.57           |
| 2 ani         | 6 luni        | 92.65             | 3.85           | 5 ani         | 2 luni        | 112.20            | 4.80           | 7 ani         | 10 luni       | 128.55            | 5.59           |
| 2 ani         | 7 luni        | 93.39             | 3.89           | 5 ani         | 3 luni        | 112.75            | 4.83           | 7 ani         | 11 luni       | 129.03            | 5.62           |
| <b>Băieți</b> | <b>Vârsta</b> | <b>Medie (cm)</b> | <b>DS (cm)</b> | <b>Băieți</b> | <b>Vârsta</b> | <b>Medie (cm)</b> | <b>DS (cm)</b> | <b>Băieți</b> | <b>Vârsta</b> | <b>Medie (cm)</b> | <b>DS (cm)</b> |
| 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 secreției de GH



| Test                      | Doza                                                                                      | Metoda                                                                                                                                                                                                                                                                             | Orar recoltare (min) | Observații                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arginină hidroclorid-GHRH | - Arginină 0,5 g/KgC în piv de 30 min<br>- GHRH                                           | Administrare în perfuzie (soluție salină 10%, 30 g în 300 ml), în 30 min<br>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<br>Greață, paretezii, afectarea gustului                                                                                                                                                                                                                                   |
| Glucagon                  | 0,03 mg/kgc, maxim 1 mg - intramuscular                                                   | Administrare nediluat                                                                                                                                                                                                                                                              | 0-60-120-150-180     | Grețuri, vărsături, crampe abdominale                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Insulina                  | 0.05 - 0.2 U/kgc individualizată în funcție de vârstă, IMC, status pubertar, reactivitate | - se recomandă abord venos permanent prin linie i.v cu ser fiziologic<br>- se recomandă monitorizarea glicemiei cu glucometru la fiecare moment de recoltare sau dacă pacientul este simptomatic<br>- la semne clinice de hipoglicemie se poate administra gustare de carbohidrați | 0-15-30-45- 60-90    | Risc de convulsii, comă hipoglicemică<br>Validarea testului cu documentarea hipoglicemiei (scăderea sub 40 mg/dl (2,2 mmol/l) sau cu 50% față de valoarea inițială) este necesară doar în cazul lipsei de răspuns a GH<br>Hipoglicemia persistentă și cu afectarea stării de conștientă se va corecta cu glucoză 10% (nu 33%) administrată i.v |
| Macimorelin               | 0.5 mg/kgcorp                                                                             | Soluția orală se administrează în 30 de minute                                                                                                                                                                                                                                     | 30-45-60-90          | Poate cauza disgeuzie. Se recomanda efectuarea EKG și întreruperea medicației ce poate determina prelungirea QT."                                                                                                                                                                                                                              |

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 96 cod (H011Q): DCI SOMATROPINUM

### I. Definiția afecțiunii

Sindromul Prader-Willi (SPW, OMIM #176270) este o afecțiune genetică rară caracterizată prin hipotonie și tulburări de alimentație neonatale, ulterior cu hiperfagie și obezitate progresivă, hipogonadism, talie finală adultă mică, și tulburări cognitive și de comportament.

În 65 - 70% din cazuri, cauza e deleția parțială 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 translocatii la nivelul cromozomului 15. Repartiția pe sexe este 1:1. Incidență - 1:25.000 nou-născuți vii.

Scopul tratamentului cu somatropinum la persoanele cu sindrom Prader-Willi este îmbunătățirea creșterii lineare în copilărie, atingerea taliei ținte finale și îmbunătățirea

compoziției corporale. Dacă se inițiază terapie cu somatropinum, se recomandă continuarea ei cât timp beneficiile depășesc 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 și respectiv a probelor ADN microsatelit, efectuate în mod secvențial.

Pe baza anamnezei și examenului clinic se stabilește indicația de testare genetică; semnele și simptomele sunt dependente de vârstă. Trăsăturile specifice includ: buză superioară îngustă, ochi migdalați, acromicrie, criptorhidism, hipoplazie organe genitale.

## III. Evaluarea pacientului înainte de inițierea terapiei cu rhGH

Evaluarea se va face obligatoriu de către echipe multidisciplinare desemnate în centre universitare agreate (a se vedea punctul VII)

| Specialitate                                                         | Măsurile specifice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocrinologie                                                       | Auxologie - înălțime, greutate, indice de masă corporală, circumferință abdominală, ± pliuri cutanate, status pubertar<br>Vârstă osoasă - pentru pacienții pediatrici<br>Funcție tiroidiană - TSH, FT4<br>Ax hipotalamo-hipofizo-adrenal - indicație de evaluare individualizată, în funcție de tabloul clinic, anamneză, dar obligatorie dozarea matinală bazală a ACTH și cortizolului<br>Ax GH-IGF1 - determinare IGF 1, teste stimulare GH (obligatorii la pacienții adulți), la copii ele NU sunt considerate esențiale în luarea deciziei de tratament cu rhGH<br>Dacă vârsta $\geq 6$ ani - evaluare metabolică - hemoglobină glicozilată, glicemie a jeun, insulinemie, ± test oral de toleranță la glucoză pentru pacienții la risc (antecedente familiale diabet zaharat, acanthosis nigricans)<br>Evaluare risc cardio-vascular - colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol<br>Evaluare steatoza hepatică - GOT, GPT, ecografie abdominală<br>± Evaluare compoziție corporală - DXA sau bioimpedanță |
| Genetică medicală                                                    | Testare genetică<br>Sfat genetic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Evaluare nutrițională (pediatru/endocrinolog/diabetolog/dietetician) | Jurnal de dietă<br>Evaluare compoziție dietă<br>Evaluare consum de calorii<br>Controlul alimentelor disponibile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Neurologie și psihiatrie pediatrică                                  | Teste psihometrice adecvate vârstei<br>Fizioterapie - la nevoie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| O.R.L.                                                               | Evaluare pentru tulburări respirație în somn, sforăit, vegetații adenoide<br>Recomandări posibile - amigdalectomie, adenoidectomie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pneumologie                                                          | Obligatoriu - monitorizare pulsoximetrică în somn<br>Studiu polisomnografic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ortopedie pediatrică                                                 | Radiografie coloană vertebrală - evaluare risc scolioză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

---

Vârsta de inițiere - minim 2 ani, preferabil înainte de instalarea obezității; în cazuri individualizate se poate iniția încă din perioada de sugar, dar nu mai devreme de 3 luni.

**Contraindicații de inițiere terapie** - obezitate severă (obezitate > percentila 95 cu complicații: steatohepatita nonalcoolică, anomalii ale homeostaziei glicemice) diabet zaharat necontrolat, apnee obstructivă de somn severă netratată, cancer activ, psihoză activă, hipersensibilitate la somatropinum sau la excipienții acestuia, sarcina.

#### **IV. Tratament - doze, mod de administrare**

Pacienți de vârstă pediatrică - terapia se inițiază cu doze de 0,5 mg/m<sup>2</sup>, cu ajustarea dozelor la 3 - 6 luni în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel IGF1), până la atingerea dozei de 1 mg/m<sup>2</sup>.

În perioada de tranziție - 0,1 - 0,2 mg/zi, în funcție de prezența edemelor, tratament și sensibilitate anterioare la rhGH, utilizare concomitentă de preparate orale cu estrogeni. Ajustarea dozelor se va face în funcție de răspunsul clinic și biochimic (nivel de IGF1). Pentru IGF1 nu se recomandă depășirea nivelului superior al intervalului de referință pentru laboratorul folosit.

Somatropinum se administrează injectabil, subcutanat, seara la culcare, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

**Această indicație 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, îmbunătățirea compoziției corporale, creșterea calității vieții, raportate la apariția/agravarea comorbidităților și/sau apariția efectelor adverse.

Reguli monitorizare

- La 3 - 6 luni monitorizare auxologică - greutate, înălțime, indice de masă corporală, evaluare status pubertar, evaluare coloană vertebrală, dozare IGF1. Se preferă inducerea pubertății atât la sexul masculin cât și la sexul feminin cu preparate transdermice conform normelor de bună practică clinică și la vârsta medie pubertară.

- La 6 - 12 luni evaluare compoziție corporală - circumferință abdominală și/sau pliuri cutanate și/sau DXA sau bioimpedanță - pentru determinarea procentuală a grăsimii și 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 și cu apnee ușoară/absența 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 și simptome de apnee obstructivă și/sau infecție respiratorie

- Radiografie coloană vertebrală pentru evaluarea progresiei scoliozei - la nevoie

- Monitorizare la 6 luni a funcției 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 și/sau HbA1c, OGTT)

- Evaluare psihiatrică - dacă apare deteriorarea comportamentului sau simptomatologie specifică floridă

- Echipa multidisciplinară care să includă dialog permanent - inclusiv cu nutriționist, psiholog, fizioterapeut, logoped.

**Criterii de întrerupere a terapiei:**

- Apneea de somn severă
- Epifizioliza
- Apariția crizelor comițiale
- Dezvoltarea unei neoplazii
- Oricare din contraindicațiile inițierii terapiei.

#### **Criterii de scădere a dozelor:**

- Apneea moderată
- Hipertensiunea intracraniană benignă
- Edeme
- Complicații ortopedice cu excepția epifiziolizei
- Apariția rezistenței la insulină

**VI. Considerații ale terapiei în perioada de tranziție** - după vârsta osoasă de 14 ani la fete și 16 ani la băieți se oprește tratamentul și după 3 - 6 luni de pauză se identifică pacienții cu deficit de GH prin test la insulină.

GH sub 5 ng/ml în testare definește deficitul de GH și 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 și diagnosticul molecular (București, Iași, Timișoara, Tg Mureș, Cluj-Napoca, Constanța).

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 97, cod (H01AC03): DCI MECASERMIN**

#### **INTRODUCERE**

Creșterea liniară postnatală la copii este influențată de o serie de factori de mediu și genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creștere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creștere 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 și de factor de creștere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreției IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acidlabilă (ALS) și proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS și IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producție inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreții suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creșterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creștere (GHR) și poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic și molecular sunt descrise și alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutații ale genei IGF-1.

#### **Indicație**

- tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 2 - 18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

#### **SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII**

- Promovarea pe termen lung a unei creșteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorat deficitului de IGF-1 în condiții de siguranță terapeutică.

- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil.

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN**

**1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani** cu statură mai mică sau egală -3 DS față de talia medie normală pentru vârstă și sex, cu vârsta osoasă întârziată față de vârsta cronologică, la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriția, afecțiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum și orice alte cauze de faliment al creșterii și care se încadrează în una din următoarele situații\*):

- **Pacienții cu tabloul clinic și genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutațiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice - hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în "apus de soare", nas "în șă") sau cei cu alte mutații documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH.** La aceștia valori **bazale** crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 și/sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă și 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 și cu precizarea intervalului de confidență.

- **În absența trăsăturilor clasice de nanism Laron și/sau a mutațiilor 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 puțin un test pentru aprecierea secreției GH (insulina, arginina hidroclohid/arginina hidroclohid- 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 și sex** este înalt sugestivă pentru rezistență 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 secreției 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 și în ziua 5. O creștere a IGF 1 față de valoarea bazală cu mai puțin de 15 ng/ml și/sau a IGFBP3 cu mai puțin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

---

\*) este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutațiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea și păstrarea probelor de ADN înainte de inițierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.

**2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu Mecasermin (\*) evaluări nu mai vechi de 3 luni, \*\*) evaluări nu mai vechi de 6 luni):**

a. criterii antropometrice\*) (greutate, înălțime, talie în poziție șezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc.)\*)

- **standardele antropometrice recomandate pentru înălțime 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 confidență)
- 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 funcției tiroidiene\*)
- g. fund de ochi\*)
- h. examen cardiologic cu ecografie cardiacă\*\*)
- i. opțional DXA - întregul corp\*\*)
- j. opțional - examen ORL - status auditiv, status tonsilar\*\*)
- k. opțional, în cazuri selecționate, și în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labilă (ALS), GHBP (proteina de legare GH).
- l. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice\*\*)

### **SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)**

- Terapia cu Mecasermin trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creșterii la copii.
- Contraindicațiile inițierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanța activă și prezența sau suspiciunea de neoplazii active.
- Inițierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potențial de hipoglicemie.
- Doza de inițiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20 - 30 de minute după o masă sau gustare - doza se menține cel puțin o săptămână și se va crește treptat, doar în lipsa reacțiilor adverse, cu 40 ug/kg corp de două ori pe zi la fiecare 1 - 2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menținere, de 120 ug/kg corp de două ori pe zi. După fiecare creștere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineața și seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susținut și 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 și vor include
  - evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigdalienă,
  - consiliere dietetică.
  - evaluarea aderenței la tratament (prezentarea flacoanelor goale)
  - monitorizarea apariției celor mai frecvente reacții adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetații adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacții 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-complianță), examen cardiologic cu ecografie cardiacă și radiografie de mână pentru vârstă osoasă.
- Opțional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) și audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă și polisomnografie și pulsoximetrie.

### **CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN**

- Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia de promovare a creșterii la copil (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj) numit evaluator.

- Criterii de apreciere a eficienței terapiei: în cursul primului an de tratament creșterea vitezei de creștere cu cel puțin 30% față de viteza de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creștere

- În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere

- Rezultatul reevaluării poate fi:

- ajustarea dozei zilnice,

- oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.

- Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau

- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau

- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau

- Compliantă inadecvată sau

- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

**Prescriptori:** medici endocrinologi și pediatri. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM**

#### **I. Indicație:**

**Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat**

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

Aceasta indicație se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:**

**Pacienți adulți (≥18 ani) cu boala Cushing activă**, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie);

- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

**a. Boala Cushing activă** este documentată prin:

- Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și 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 pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic va fi atașat, eventual imunohistochimie pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și 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 inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare** (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;
- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic și EKG;
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

### **III. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:**

- Pacienți cu boala Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală;
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum**

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni 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 inițială recomandată, cu monitorizarea reacției de răspuns și a tolerabilității.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile;
- Rezolvarea reacțiilor 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, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:**

- Examen clinic;



- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic.

- La pacienții tratați cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.

- La pacienții tratați cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcție de răspuns și tolerabilitate.

- Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți 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;

- Examine imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

**VI. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:**

**1. Monitorizarea metabolismului glucozei:**

- Monitorizarea glicemiei a jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată 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** și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei a jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea 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 funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:**

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați;

- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de a dezvolta alungirea intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

**3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină**

- Testele hepatice trebuiesc efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii 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 funcției adenohipofizare:** se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

## VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității;
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

## VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 99 cod (H05AA02): DCI TERIPARATIDUM

### I. Criterii de includere în tratamentul cu Teriparatidum

Tratamentul cu Teriparatidum poate fi inițiat și menținut pe o perioadă de maxim 24 de luni la femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani care se încadrează în una din următoarele situații:

1. Pacienții cu **risc foarte crescut** de fractură, conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică - (vezi și Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza). Aceștia prezintă cel puțin una din următoarele:
  - fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
  - fracturi multiple osteoporotice
  - fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea unui tratament anti-resorbtiv 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 menționate 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](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. Pacienții **cu risc crescut** de fractură, care au primit tratament cu BP, în condițiile lipsei de răspuns la tratament anti-resorbtiv.

2.1. Riscul crescut de fractură se definește conform stratificării actuale a acestui risc, metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică (vezi și Protocol terapeutic corespunzător - Osteoporoza) la pacienții care au oricare din următoarele:

- fractură de fragilitate în antecedente
- scor T mai mic sau egal cu -2,5 DS
- scor T între -1 și -2,5 DS și probabilitate **mare** de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

2.2. Lipsa de răspuns la tratamentul anti-resorbtiv este definită ca pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate DXA\*** ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât

LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)

\*) Examenul DXA trebuie efectuat la același aparat, la interval de un an.

3. Pacienții **cu risc crescut** de fractură la care tratamentul antiresorbtiv este contraindicat sau necesită a fi întrerupt datorită reacțiilor adverse. Pentru definiția riscului crescut de fractură vezi punctul 2.

#### Anexa Nr. 1

| Categoria de vârstă (ani) | PROBABILITATE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX<br>(risc calculat pentru fractura majoră osteoporotică este mai mare sau egal cu valoarea categoriei de vârstă) | PROBABILITATE FOARTE CRESCUTĂ DE FRACTURĂ BAZATĂ PE FRAX<br>risc 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. Pacienți tratați cu Teriparatidum pe durata de 24 luni; se utilizează o singură dată în viață.
2. Lipsa de răspuns la tratamentul cu Teriparatidum definită prin:
  - apariția unei fracturi de fragilitate după minim 12 luni de la inițierea tratamentului;
  - pierderea de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări **seriate** DXA\* (la același aparat, în același loc) măsurat la minim 12 luni de la inițierea terapiei.
3. Pacienți non-complianți la tratament cu Teriparatidum (discontinuități ale terapiei nejustificate medical)
4. Pacienți cu contraindicații conform rezumatului caracteristicilor produsului (RCP), respectiv:
  - copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) sau la adulți tineri cu cartilaje epifizare deschise;
  - hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
  - sarcina și alăptarea;
  - hipercalcemie preexistentă;
  - hiperparatiroidismul;
  - insuficiență renală severă;
  - boli osoase metabolice (incluzând hiperparatiroidismul și boala osoasă Paget), altele decât osteoporoza primară sau osteoporoza indusă de tratamentul cu glucocorticoizi;
  - creșteri inexplicabile ale fosfatazei alcaline;
  - radioterapie scheletală anterioară sau radioterapie prin implant;

- pacienții cu tumori maligne osoase sau metastaze osoase.

### **III. Medici prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se efectuează de către medicii cu specialitatea endocrinologie.

### **IV. Alte recomandări:**

- Pentru inițierea terapiei, medicul curant trebuie să corecteze deficitul de vitamina D posibil asociat;
- Programe de educare a populației privind boala, importanța terapiei, costurilor și necesității complianței etc.
- Trebuie minimizați factorii ce cresc riscul de cădere: deficit vizual, boli neurologice, medicație psihotropă, malnutriție, deshidratare, incontinență urinară cu micțiuni imperioase, covorașe și încălțări alunecoase, iluminare insuficientă a locuinței, obstacole pe căile de deplasare în locuință, fumatul, consumul de alcool.

### **V. MONITORIZARE**

a) Documente/investigații obligatorii la INIȚIEREA tratamentului:

1. Raportul complet al evaluării clinice efectuată de medicul specialist endocrinolog;
2. DXA coloană și/sau DXA șold. În condițiile imposibilității măsurării BMD la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (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. Examine de laborator pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză severă și excluderea unor cauze secundare (valori teste biochimie funcție de metoda laborator):

- fosfatază alcalină;
- calcemie;
- PTH;
- 25OH vitamina D;
- TSH, fT4;
- osteocalcina și cross-laps.

b) Reevaluare la 12, respectiv 24 luni:

1. Raport complet, care să conțină examen clinic, inclusiv chestionare calitatea vieții;
  2. Evaluare morfometrică (prin aceeași metodă ca și prima dată);
  3. DXA coloană și/sau DXA șold sau antebraț (33% radius);
  4. Evaluare biochimică:
- fosfatază alcalină;
  - calcemie;
  - 25OH vitamina D;
  - osteocalcină, cross-laps.

### **NOTĂ:**

- Medicul care prescrie va face evaluare periodică clinică și biochimică la 3, 6, 9 luni în funcție de caz, cu supravegherea toleranței terapiei și asigurarea complianței, pacientul trebuind să prezinte pen-urile folosite, dovadă a complianței la tratament.
- Medicul curant are obligația de a întrerupe tratamentul la pacienți dacă:
  - identifică criterii de excludere;
  - au dezvoltat reacție adversă, eveniment ce împiedică eventuala continuare a tratamentului;

- în caz de necompliance a tratamentului.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (J001G): DCI IMUNOGLOBULINA NORMALĂ PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARĂ**

### **A. Indicații: boli neurologice degenerative/inflamator-imune**

• Utilizare în condiții de spitalizare de scurtă durată într-o secție de neurologie

#### **1. Criterii de includere în tratament:**

- pacienți cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) - tratament de consolidare a remisiunii
  - pacienți cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi - tratament de consolidare a remisiunii
  - pacienți cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
  - pacienți cu afecțiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen
- #### **2. Tratament:**
- Doza: 1 - 2 g/kg corp/cură
  - Durata curei: 2 - 5 zile
  - Repetiția curelor la 4 - 6 săptămâni

### **II. Utilizare în condiții de spitalizare în secția de neurologie sau terapie intensivă neurologică**

#### **1. Criterii de includere în tratament:**

- pacienți cu poliradiculonevrita acută Guillain Barre
- pacienți 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 unitățile sanitare prin care se derulează PNS boli rare- boli neurologice degenerative/inflamator-imune.

### **B: Indicații: Imunodeficiențele primare**

#### **I. Criterii de includere**

Pacient 0 - 18 ani și adulți, cu unul dintre următoarele diagnostice:

1. Imunodeficiențe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:

- Agamaglobulinemie
- Imunodeficiență comună variabilă
- Sindroame hiper IgM
- Deficit de subclase de IgG\*) care nu răspunde la antibioterapia profilactică
- Deficiențe simptomatice de anticorpi specifici\*\*) care nu răspund la vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic polizaharidic și nici la antibioterapia profilactică
- Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a miciei copilării\*\*\*)

2. Imunodeficiențe combinate severe

3. Imunodeficiențe combinate

4. Imunodeficiențe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge, **sindrom Kabuki cu imunodeficiență**)

5. Alte imunodeficiențe primare (**de exemplu sindrom Griscelli**)

---

\*) Necesită documentarea lipsei de răspuns la vaccin polizaharidic (anti-pneumococic neconjugat, **polizaharidic**, a se vedea mai jos) și/sau proteic (tetanic, difteric)

\*\*) Necesită vârsta de peste 2 ani și documentarea prin dubla dozare a **anticorpilor IgG antipneumococici** - inițial **înainte de vaccinare** și la 2 luni după o doză de vaccin anti-pneumococic **polizaharidic**, la ambele fiind necesară evidențierea de titruri neprotective (**titrul protectiv este definit printr-o valoare de  $\geq 1.3$  mcg/ml sau prin creșterea titrului global de anticorpi IgG anti-pneumococici de cel puțin doua ori postvaccinare; se interpretează în contextul istoricului vaccinal**).

\*\*\*)) Durata recomandată a tratamentului este de 1 an; ulterior, dozele se vor spația (2 doze la 6 săptămâni, 2 doze la 8 săptămâni). Dacă situația o permite, tratamentul se va opri după aceasta perioadă.

## **II. Criterii de excludere a pacienților din tratament (dacă este cazul)**

Reacția anafilactică la Ig i.v. reprezintă contraindicație de administrare a aceluiași produs.

Dacă tratamentul cu Ig este totuși 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 mențină în valori normale pentru vârstă și să fie liber de infecții.;

- doza va fi rotunjită la cel mai apropiat număr întreg de flacoane (**se va folosi întotdeauna un număr întreg de flacoane !**).

-

## **Contraindicații:**

Hipersensibilitate la substanța activă (IgG) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Hipersensibilitate la imunoglobulinele umane, în special în cazurile foarte rare de deficiență de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA.

Hipersensibilitate sistemică cunoscută la hialuronidază sau la hialuronidază umană recombinantă.

## **IV. Precauții. Atenționări**

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

Se va folosi premedicație (ibuprofen, paracetamol, antihistaminice sau corticosteroizi) doar în cazuri selecționate, pe baza istoricului personal (de exemplu, istoric de cefalee, prurit sau urticarie la administrări anterioare).

Se vor respecta cu strictețe vitezele de infuzie precizate în prospect, în funcție și de toleranța pacientului.

Pacienții care au în istoric o reacție anafilactică (nu reacție transfuzională simplă cu hemoliză!) la produse din sânge, pot fi testați pentru prezența 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 opțiune - se va alege un produs cât mai sărac

în IgA, se va folosi premedicație și se va pregăti de fiecare dată trusa de urgență (adrenalină, corticosteroid, antihistaminic, soluție 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 și nu produce efecte adverse la acel pacient.

La indicația medicului curant și dacă familia și pacientul sunt de acord, se poate trece la tratament de substituție cu imunoglobulină pe cale subcutanată.

## **VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice și a evoluției sub tratament**

- nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitul pur de anticorpi și minim 800 mg/dl pentru deficitul combinat sau la pacienții cu bronșiectazie; uneori, poate fi necesar chiar și un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP și complicații ale acestora;

- doza folosită trebuie să asigure protecție față de infecțiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) și nu față de orice infecție;

Bronșiectaziile progresează lent, de multe ori în ciuda tratamentului cu Ig, din cauza faptului că IgG nu trece în secreții; 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 producției normale de imunoglobuline, ca urmare a transplantului de măduvă sau celule stem sau ca urmare a tratamentului genetic).

**VIII. Prescriptori:** medicii din unitățile sanitare prin care se derulează PNS boli rare - tratamentul sindromului de imunodeficiență primară.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 101, cod (J002N): DCI RIBAVIRINUM**

### **Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție virală cu virusul hepatitei C, cu replicare activă (titruri > 100 ARN VHC copii/mL), cu eRFG > 50 mL/min.

### **Tratament**

#### **Ținta**

Reducerea titrului sau titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil.

#### **Doze**

Ribavirinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional 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<br>(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 oprește terapia anti-virală.

#### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală la 3 luni (titru copii ARN VHC)

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 102, cod (J003N): DCI**

#### **PEGINTERFERONUM ALFA 2B**

#### **Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

#### **Tratament**

#### **Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

#### **Doze**

Peginterferonum alfa 2b, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

| <b>Stadiul BCR</b>          | <b>Peginterferonum alfa 2b</b> |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 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 infecția 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 oprește terapia anti-virală.

În infecția 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 oprește 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) inițial la 4 luni (titru copii AdN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 103, cod (J004N): DCI**

#### **PEGINTERFERONUM ALFA 2A**

#### **Indicații**



Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei C cu replicare activă [(titruri > 100 ARN VHC copii/mL)] sau virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

#### **Tratament**

##### **Ținta**

Reducerea titrului copii ARN VHC/mL cu 2 log sau nedetectabil, sau reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

##### **Doze**

Peginterferonum alfa 2a, în doze adaptate gradului deficitului funcțional: renal:

| <b>Stadiul BCR</b>          | <b>Doza Peginterferonum alfa 2a</b> |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 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 infecția 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 oprește terapia anti-virală.

În infecția 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 oprește 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) inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 104, cod (J005N): DCI LAMIVUDINUM**

##### **Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHbe pozitiv și > 10<sup>4</sup> copii VHB ADN/mL].

#### **Tratament**

##### **Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

##### **Doze**

Lamivudinum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

|                | <b>eRFG (mL/min)</b>     |                                                  |                                                  |                                                 |                                                 |
|----------------|--------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                | <b>≥ 50</b>              | <b>30 - 50</b>                                   | <b>10 - 29</b>                                   | <b>&lt; 10</b>                                  | <b>HD</b>                                       |
| Lamivudin<br>a | 100 mg p.o.<br>la 24 ore | 100 mg inițial,<br>apoi 50 mg, p.o.<br>la 24 ore | 100 mg inițial,<br>apoi 25 mg, p.o.<br>la 24 ore | 35 mg inițial, apoi<br>15 mg, p.o. la 24<br>ore | 35 mg inițial, apoi<br>10 mg, p.o. la 24<br>ore |

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

#### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum, entecavirum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 105, cod (J006N): DCI INTERFERONUM ALFA 2B**

#### **Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

#### **Tratament**

##### **Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

##### **Doze**

Interferonum alfa 2b, în doză de 35 milioane unități/săptămână.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

#### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 106, cod (J007N): DCI INTERFERONUM ALFA 2A**

#### **Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomo-patologic și infecție cu virusul hepatitei B cu replicare virală activă [AgHbe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

#### **Tratament**

##### **Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

##### **Doze**

Interferonum alfa (2a, 2b), în doză de 4.5 milioane unități x 3/săptămână.

În infecția 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 oprește terapia anti-virală.

#### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală (virusul hepatitei B) inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni.

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 107, cod (J008N): DCI ENTECAVIRUM**

**Indicații**

Pacienții cu nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

**Doze**

Entecavirum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

|                                               | eRFG (mL/min)         |                        |                        |                         |                       |
|-----------------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                               | $\geq 50$             | 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 | Administrație 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   | Administrație după HD |

După 4 luni se testează răspunsul la terapie: dacă răspunsul este pozitiv se continuă până la 12 luni la cei AgHBe pozitiv și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

**Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 4 luni (titru copii ARN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (adefovirum dipivoxilum).

Prescriptori: Medici în specialitatea nefrologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 108, cod (J009N): DCI ADEFOVIRUM  
DIPIVOXILUM**

**Indicații**

Pacienții cu: nefropatii glomerulare secundare [nefropatie glomerulară membranoasă, glomerulonefrită membrano-proliferativă tip I (crioglobulinemică), glomerulonefrite proliferative extracapilare cu depozite de complexe imune) confirmate anatomopatologic și infecție virală cu virusul hepatitei B, cu replicare activă [AgHBe pozitiv și  $> 10^4$  copii VHB ADN/mL].

**Tratament**

**Ținta**

Reducerea titrului copii ADN VHB/mL sub 20.000 și negativarea AgHBe.

**Doze**

Adefovirum dipivoxilum, în doze adaptate gradului deficitului funcțional renal:

|  | eRFG (mL/min) |         |         |      |    |
|--|---------------|---------|---------|------|----|
|  | $\geq 50$     | 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 și nedefinit la cei AgHBe negativ cu monitorizare la 6 luni, iar dacă este negativ, se oprește terapia anti-virală.

#### **Monitorizare**

Răspunsul la terapia anti-virală inițial la 3 luni (titru copii ADN VHB), apoi la 6 luni. Apariția rezistenței impune utilizarea altui anti-viral (entecavirum).

**Prescriptori:** Medici în specialitatea nefrologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 109, cod (J010D): DCI CASPOFUNGINUM**

#### **Indicații**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

#### **Evaluarea riscului - Carmeli**

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

- 1) Fără contact
- 2) Contact fără proceduri invazive
- 3) Contacte repetate cu proceduri invazive

|   |
|---|
| 1 |
| 2 |
| 3 |

- B. Tratament AB:

- 1) Fără AB
- 2) Cu AB în antecedente

|   |
|---|
| 1 |
| 2 |

- C. Caracteristicile pacientului:

- 1) Tânăr - fără comorbidități
- 2) Vârstnic cu comorbidități
- 3) Pacient imunodeprimat:

|   |
|---|
| 1 |
| 2 |
| 3 |

- AIDS
- BPOC
- Cancer
- BMT

#### **Tratament**

#### **Schema de tratament:**

Se inițiază tratamentul cu Caspofungin și 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 poziției nr. 110, cod (J012B): DCI VORICONAZOLUM**

#### **Indicații**

- sepsis cu scor Carmeli 2 sau 3
- neutropenia febrilă

#### **Evaluarea riscului - Carmeli**

- A. Contactul cu sectorul sanitar:

|                                            |                                                   |       |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|
| 1) Fără contact                            | <table border="1"><tr><td>1</td></tr></table>     | 1     |
| 1                                          |                                                   |       |
| 2) Contact fără proceduri invazive         | <table border="1"><tr><td>2</td></tr></table>     | 2     |
| 2                                          |                                                   |       |
| 3) Contacte repetate cu proceduri invazive | <table border="1"><tr><td>3</td></tr></table>     | 3     |
| 3                                          |                                                   |       |
| • B. Tratament AB:                         |                                                   |       |
| 1) Fără AB                                 | <table border="1"><tr><td>1</td></tr></table>     | 1     |
| 1                                          |                                                   |       |
| 2) Cu AB în antecedente                    | <table border="1"><tr><td>2</td></tr></table>     | 2     |
| 2                                          |                                                   |       |
| • C. Caracteristicile pacientului:         |                                                   |       |
| 1) Tânăr - fără comorbidități              | <table border="1"><tr><td>1</td></tr></table>     | 1     |
| 1                                          |                                                   |       |
| 2) Vârstnic cu comorbidități               | <table border="1"><tr><td>2</td></tr></table>     | 2     |
| 2                                          |                                                   |       |
| 3) Pacient imunodeprimat:                  | <table border="1"><tr><td>3</td></tr></table>     | 3     |
| 3                                          |                                                   |       |
| - AIDS                                     |                                                   |       |
| - BPOC                                     |                                                   |       |
| - Cancer                                   |                                                   |       |
| - BMT                                      |                                                   |       |
|                                            | <table border="1"><tr><td>sau 3</td></tr></table> | sau 3 |
| sau 3                                      |                                                   |       |

## Tratament

### Schema de tratament:

Se inițiază tratamentul cu voriconazol și după identificarea agentului etiologic se aplică principiul deescaladării, 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 și infecții severe cu alte mucegaiuri. În infecțiile severe cu Candida spp: 3 mg/Kgc x 2/zi.
- oral (comprimate și 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 poziției nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU**

**I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ:** abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de Pseudomonas aeruginosa, la pacienții cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puțin 6 ani.

## **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

### **A. Criterii de includere:**

- infecție 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
- prezența efectelor adverse importante sau alergie la medicament

## **III. TRATAMENT**

### **Doze**

- Adulți și copii cu vârsta de cel puțin 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

Inițierea terapiei se face astfel:

- în infecția acută/exacerbare sau primoinfecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive
- în infecția cronică se administrează 6 luni consecutive, după care se face control bacteriologic obligatoriu, în funcție 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 aparține medicamentului respectiv.
- Capsulele nu trebuie să fie ingerate
- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului și familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.
- Dacă sunt urmate și 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 primoinfecție/infecție acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infecția cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei încă 3 luni dacă nu s-a obținut cultura negativă și starea clinică o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obține beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

#### **IV. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:**

- se recomandă precauție în administrarea la pacienții 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 potențial nefrototoxic sau neurotoxic, ca aminoglicozidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanțele curariforme, trebuie evitată.
- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicină și claritromicină sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacină și ciprofloxacina trebuie efectuată cu precauție la pacienții diagnosticați 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 și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### **EFECTE SECUNDARE POSIBILE**

Bronhospasm și tuse

La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Dacă este cazul, se recomandă administrarea de beta- 2-agoniști, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.

#### **Hemoptizie**

Hemoptizia este o complicație posibilă în fibroza chistică și este mai frecventă la adulți. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienții cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obținute 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.

#### **Suprainfecție micotică orală**

După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecții micotice orale pe durata tratamentului .

#### **Nefrotoxicitate/neurotoxicitate**

Există o absorbție transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudență când se administrează colistimetat de sodiu la pacienți cunoscuți ca fiind predispuși la reacții adverse nefrotoxice sau neurotoxice.

### **VI. CONTRAINDICAȚII**

Alergie/hipersensibilizare la substanța activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienți.

### **VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

Monitorizarea eficienței terapeutice se face la sfârșitul celor 6 luni de la inițierea medicației, prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistența a infecției, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu altă medicație antibiotică inhalatorie. Tratamentul se administrează pe o perioadă de 6 - 9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile, iar în prezența 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 intoleranței, alergiilor, ineficienței sau a apariției reacțiilor adverse severe
- Decizia de a întrerupe medicația în cazul sarcinii și alăptării, dacă acest lucru se impune
- Decizia pacientului și a părinților de a întrerupe tratamentul

### **IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**

Tratamentul se inițiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, cu experiență în diagnosticarea, monitorizarea și tratamentul fibrozei chistice, și poate fi continuat de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 112, cod (J02AC05): DCI  
ISAVUCONAZOLUM**

## **Introducere**

Isavuconazolul este un triazol de a doua generație 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 intravenoasă și orală, este aprobat în SUA și UE pentru tratamentul adulților cu aspergiloză invazivă și mucormicoză.

### **I. Indicația terapeutică**

Pacienții adulți diagnosticați cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză în condiții particulare

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu aspergiloza invazivă sau mucormicoza dovedită micologic și care îndeplinesc minim una din condițiile de mai jos:

- la adulți pentru tratamentul mucormicozei la pacienții la care amfotericina B este inadecvată, cu adresabilitate pentru pacienții cu patologie în sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.

- la adulți pentru tratamentul aspergilozei invazive, cu adresabilitate pentru pacienții cu patologie din sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.

- pacienți cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză pentru care tratamentul cu amfotericina B sau Voriconazol este contraindicat.

- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză care nu pot tolera opțiunile terapeutice actuale din cauza toxicității crescute, sau datorită interacțiunii cu alte medicamente pe care acești pacienți le iau.

- pacienți cu aspergiloză invazivă sau - mucormicoză la care terapia cu Amfotericina B sau Voriconazol a dus la eșec terapeutic bine documentat.

Aspergiloza invazivă la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă

### **2. Criterii de excludere**

Pacienți la care datele clinice, și biologice, microbiologice, imagistice și histopatologice nu susțin forma invazivă de aspergiloza

Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții următori:

- Manitol (E421)

- Acid sulfuric

Pacienți 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 acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină.

## **III. Tratament**

### **Evaluarea preterapeutică**

Una dintre formele clinice de aspergiloza diagnosticate prin examinările de mai jos la:

- pacienți imunocompromiși
- pacienții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice
- pacienții cu hemopatie malignă



- pacienții cu patologie din sfera ORL care nu au diagnostic oncologic, infecție HIV/SIDA sau care nu au suferit transplant.

- Radiografia toracică ce evidențiază opacități pneumonice cu tendință la abcedare, infiltrate alveolare, din ce în ce mai difuze.

- CT torace ce descrie o cavitate ce conține în interior o masă cu "semnul lunei" sau semnul Monad și la examinarea CT în dinamică, deplasarea micetomului, care "cade" în interiorul cavității la schimbarea poziției pacientului din decubit dorsal în decubit anterior.

- Lavajul bronhoalveolar, puncția- biopsie cu ac fin sau toracosopia cu biopsie sunt procedurile standard pentru diagnosticarea aspergilozei pulmonare invazive prin examinare microscopică directă și însămânțare de culturi ce vor fi pozitive pentru *A. fumigatus*.

- Examenul ORL ce decelează infecție a canalului auditiv cu secreții verzi, zone hiperemice cu eventuale sângerări și la examenul micologic se evidențiază *aspergilus*.

- Examenul oftalmologic cu biopsia corpului vitros și frotiuri Gram și Giemsa pozitive. Este confirmat de apariția 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 intravenoasă (PEV) sau oral, dozele putând fi utilizate alternativ.

Doza de încărcare recomandată este de un flacon după reconstituire și 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 orală 200 mg la 8 ore, în primele 48 de ore.

Doza de întreținere 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 atenție raportul beneficiu/risc

Datorită biodisponibilității orale ridicate (98%) trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, respectiv de la administrarea orală la cea intravenoasă este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice.

Mod de administrare la grupe speciale de pacienți

- Vârstnici ( $\geq 65$  ani) Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.

- Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Isavuconazolla copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.

- Insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal.

- Insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B). Isavuconazolul a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.

#### **IV. Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:**

Diminuarea până la dispariția leziunilor descrise mai sus.

Monitorizarea următoarelor tulburări:

- Tulburări hematologice și limfatice : Neutropenie; Trombocitopenie; Pancitopenie; Leucopenie; Anemie

- Tulburări ale sistemului imunitar- Hipersensibilitate
- Tulburări metabolice și de nutriție- Hipokaliemie; Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriție
- Tulburări psihice - Delir - Depresie; Insomnie
- Tulburări ale sistemului nervos -Cefalee; Somnolență; Convulsii; Sincopă; Amețeală ; Parestezii; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie; Tulburări acustice și vestibulare Vertij
- Tulburări cardiovasculare - Fibrilație atrială; Tahicardie; Bradicardie; Palpitații Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare Tulburări vasculare Tromboflebită; Colaps circulator; Hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale - Dispnee; Insuficiență respiratorie acută Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie;
- Tulburări gastro-intestinale - Diaree; Greață; Durere abdominală Dispepsie; Constipație; 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-glutamyltransferazei
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat - Erupecie cutanată tranzitorie; Prurit; Peteșii; Alopecie;
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv - Durere lombară
- Tulburări renale și ale căilor urinare-Insuficiență renală.

## **V. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază de către medicii oncologi, hematologi, infecționiști, ORL-iști, medicii specialiști din centrele acreditate pentru activitatea de transplant și nominalizate prin ordin al ministrului sănătății, medici din specialități clinice conform competențelor și poate fi continuat, pentru administrarea orală în ambulatoriu de medici din specialitățile clinice, conform competențelor sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale, în dozele și pe durata indicate în aceasta.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM**

### **1. Indicație**

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienți adulți cu ciroză compensată - Child - Pugh A, tratați anterior cu agenți antivirali cu acțiune directă DAA și fără răspuns terapeutic

### **2. Criterii de includere**

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect și complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecționist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecție) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică)

### **Comentarii:**

1. Pacienții cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiția ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigațiile imagistice efectuate la cel puțin 24 săptămâni să arate lipsa recurenței bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice și evoluția nefavorabilă.

2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă, necesită și consultul și acordul medicului curant (hematolog, oncolog).

3. Pacienții cu coinfecție B - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB, utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv, dar nu întrunește 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 coinfecția VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV.

5. Tratamentul și monitorizarea infecției VHC la pacienții 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 evidență pacientul (pentru pacienții care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecționist din centru, deoarece sunt necesare asigurarea în permanență a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacienții posttransplant hepatic. În consecință utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor și beneficiilor, iar medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

### **3. Evaluarea preterapeutică**

- Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție  $\geq 15$  UI/ml).

Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC. Dacă viremia este mai veche de 6 luni față 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  $\leq 6$

- Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

- Creatinina serică și clearance la creatinină

- Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)

- Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)

- Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puțin unul din acești parametri este pozitiv, se efectuează viremia VHB.

- Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienții cu transplant

- Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc.) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punctul de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

- Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi rezumatul caracteristicilor produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

#### **4. Criterii de excludere/Contraindicații**

- Pacienții adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral susținut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior și cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecție)

- Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte

- Cancerul hepatic tratat prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă postprocedură

- Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ

- Pacienți cu insuficiență renală cronică severă ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sau pacienți cu insuficiență renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă

În RCP-ul produsului este specificat faptul că "nu există suficiente date legate de tratamentul pacienților cu insuficiență renală în stadiul terminal și nu a fost studiat la pacienții cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la acești pacienți în absența altor opțiuni terapeutice". Deci această contraindicație poate fi considerată o contraindicație relativă. Medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

- Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: toate interacțiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului [hep-drug-interactions.com](http://hep-drug-interactions.com), RCP-ul produsului și listarea graficului de interacțiuni posibile.

#### **5. Tratament - posologie:**

Combinații (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

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și 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 susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

## **7. Prescriptori**

Medicii din specialitatea gastroenterologie și medici din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CASA OPSNAJ.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 114, cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM**

\*\*\* Abrogat prin O. nr. 6.328/2.192/2024 de la data de 3 ianuarie 2025.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 115 cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)**

#### **I. Indicația terapeutică**

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți 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**

- Adulți cu vârstă  $\geq 18$  ani CMV-seropozitivi [R+]
- Pacienții care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

##### **2. Criterii de excludere:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- Administrare concomitentă cu pimoizidă.
- Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
- administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
- pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă

#### **III. Tratament**

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

- Tratamentul poate să fie inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după transplant. Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

În plus față de tratamentul inițial profilactic cu letermovir pentru 100 zile, profilaxia poate fi extinsă până la 200 zile după transplant pentru pacienții cu risc mare de reactivare a infecției CMV.

Mod de administrare:

- Tratamentul cu letermovir se administrează oral o dată pe zi, în doză de 480 mg. Comprimatele trebuie înghițite întregi și 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 pacienți cu risc crescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV.

- Conform studiului recent P040<sup>4</sup>, administrarea profilactică de letermovir poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente

- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:

- posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.

- scăderea semnificativă a concentrațiilor 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 inițiată 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 concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Grupe speciale de pacienți**

- Insuficiență hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).

- Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală - letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă.

- Insuficiență renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.

- Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea letermovir la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

##### **Interacțiuni medicamentoase**

Letermovir trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/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 inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir, precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate. Ca urmare, pentru voriconazol și fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia. Letermovir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

#### **Excipienți**

Letermovir conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție 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 și s-a inițiat 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 și ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidență, în baza scrisorii medicale emisă de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menționa obligatoriu doza de administrare și numărul de zile de tratament cu letermovir rămase din durata recomandată de administrare de 200 zile după transplant.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 piață în România până în prezent.

#### **DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- sindroame de imunodeficiență primară:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiențe combinate
- deficite de subclasă IgG
- deficite anticorpice specifice

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- Terapie de substituție la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta între 0 și 18 ani) cu sindroame de imunodeficiență primară cum sunt:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiențe combinate

- deficite de subclasă IgG cu infecții recurente
- deficite anticorpice specifice

### **SELECȚIA PACIENȚILOR**

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu imunodeficiență primară care necesită substituție cu imunoglobulină poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

- au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil
- administrarea intravasculară oferă fluctuații mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, și în consecință prezintă infecții frecvente și/sau necesită administrare mai frecventă
- prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital
- au o profesie sau un regim de viață care nu permite prezența lunară la spital pentru administrarea intravasculară
- solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor primare și pacient/părintele sau tutorele legal al pacientului și numai după ce pacientul a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

### **Eligibilitatea pacientului**

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC sau FSCIg).

Pentru aceasta, pacientul/îngrijitorul trebuie:

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare)
- Să înțeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a-și ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unității sanitare prin care se derulează programul

### **Contraindicații ale administrării IgSC și FSCIg**

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază
  - Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
  - Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
  - Afectarea capacității de a înțelege
  - Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută
- Încetarea administrării IgSC și FSCIg**
- la cererea pacientului/tutorei legal
  - pacient necompliant



- evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte
- reacții severe la locul de administrare
- reacție de hipersensibilitate severă la substanța activă, hialuronidază (Hyqvia) sau oricare dintre excipienți
- oricare dintre situațiile care contraindică administrarea de IgSC și FSCIg

### **TRATAMENT:**

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul imunodeficienței.

Administrarea subcutanată, atât pentru IgSC cât și pentru FSCIg se inițiază în spital după ce pacientul/părintele sau tutorele legal a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul/părintele și-a însușit 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 îngrijește pacientul.

### **Scheme de administrare**

Doza recomandată de imunoglobulină este de 0,4 - 0,8 g/kg/lună și va fi individualizată și adaptată pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul farmacocinetic și clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecții.

**A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC sau FSCIg să se inițieze după atingerea nivelurilor 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 administrează la un interval de 3 săptămâni și respectiv 1/4 din doza de Ig administrată pe cale intravenoasă dacă aceasta se administrează la un interval de 4 săptămâni.

Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii 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 și se va administra săptămânal.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

HyQvia este disponibil ca o unitate cu două flacoane, conținând un flacon cu imunoglobulină umană normală (imunoglobulină 10% sau Ig 10%) și un flacon cu hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20).

Hialuronidaza umană recombinantă este o formă recombinantă solubilă a hialuronidazei umane care crește permeabilitatea țesutului subcutanat prin depolimerizarea temporară a acidului hialuronic. Acidul hialuronic este un polizaharid care intră în alcătuirea matricei intercelulare a țesutului conjunctiv. Este depolimerizat prin enzima hialuronidază naturală. Spre deosebire de componentele structurale stabile ale matricei interstițiale, acidul hialuronic are un metabolism foarte rapid, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 0,5 zile. Hialuronidaza recombinantă umană din HyQvia acționează local. Efectele hialuronidazei sunt reversibile și permeabilitatea țesutului subcutanat este restabilită în decurs de 24 până la 48 de ore.

La fiecare infuzie, inițial se va administra subcutanat și în același loc hialuronidaza și apoi imunoglobulina.

Cantitatea de hialuronidază umană recombinantă care trebuie injectată depinde de doza de imunoglobulină care se administrează iar echivalențele dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1.**

| <b>Echivalențele între hialuronidază și imunoglobulină</b> |                                         |                   |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| <b>Hialuronidaza umană recombinantă</b>                    | <b>Imunoglobulina normală umană 10%</b> |                   |
| <b>Volum (ml)</b>                                          | <b>Proteină (grame)</b>                 | <b>Volum (ml)</b> |
| 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. Inițierea administrării de imunoglobulină HyQvia depinde de intervalul de timp dintre administrări pentru care se optează și este prezentată în Tabelele 2 și 3.

**Tabelul 2. Inițierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 3 săptămâni**

| <b>Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC</b> | <b>Procentul din doza finală</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Săptămâna 1</b>                                         | <b>25%</b>                       |
| <b>Săptămâna 2</b>                                         | <b>50%</b>                       |
| Săptămâna 3                                                | Nu se administrează              |
| <b>Săptămâna 4</b>                                         | <b>100%</b>                      |

**Tabelul 3. Inițierea administrării de Ig HyQvia pentru regimul de 4 săptămâni**

| <b>Săptămâna după ultima administrare de IgIv sau IgSC</b> | <b>Procentul din doza finală</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Săptămâna 1</b>                                         | <b>25%</b>                       |
| <b>Săptămâna 2</b>                                         | <b>50%</b>                       |
| Săptămâna 3                                                | Nu se administrează              |
| <b>Săptămâna 4</b>                                         | <b>75%</b>                       |
| Săptămâna 5                                                | Nu se administrează              |
| Săptămâna 6                                                | Nu se administrează              |
| <b>Săptămâna 7</b>                                         | <b>100%</b>                      |

După perioada de inițiere se continuă administrarea de HyQvia la un interval de 3 și respectiv 4 săptămâni în funcție de regimul ales.

**B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat și 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 concentrațiilor de IgG, se administrează doze de întreținere 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 și a intervalului dintre administrări se face în funcție de nivelul concentrației minime plasmatice și de frecvența infecțiilor.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Se va face similar cu trecerea de la administrarea intravenoasă (Tabelele 1, 2 și 3)

**C. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare subcutanată și 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 aceeași doză săptămânală dar se inițiază cu o viteză de administrare mai mică, cu creșterea 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 și 3)

În ultimul trimestru de sarcină, sunt necesare doze mai mari de Ig datorită trecerii transplacentare și creșterii 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 funcție de toleranța pacientului.

- viteza inițială 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 funcție de toleranța 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 strictețe.

- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri

- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă și de grosimea țesutului adipos, variind de la un diametru de 24 - 27 și o lungime de 4 - 6 mm pentru sugari, la un diametru de 23 - 25 și o lungime de 9 - 15 mm în cazul adulților.

b) Preparate de imunoglobulină care se administrează subcutanat facilitat (HyQvia)

Inițial se injectează hialuronidaza direct prin împingere cu ajutorul unei seringi sau cu pompa de perfuzie, pe același cateter pe care se va administra și 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 și de greutatea pacientului (Tabelele 4, 5, 6 și 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 și greutate sub 40 kg**

|  | <b>Primele 2 infuzii</b> | <b>Următoarele infuzii</b> |
|--|--------------------------|----------------------------|
|--|--------------------------|----------------------------|

| 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 și 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 și 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 și 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 excepționale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată și 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 și FSCIg)**

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

- înainte de administrare
- la încheierea administrării
- se va observa pacientul cel puțin pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacție adversă, monitorizarea parametrilor menționați 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 distanță de cel puțin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau brațelor. (Figura 1)

Nu se recomandă rotarea locului de injectare - utilizarea aceluiași loc de administrare poate să ducă la reducerea gradului de tumefacție și de roșeață 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 părțile laterale superioare și mediane ale abdomenului și zona mijlocie anterioară a coapselor (Figura 2)



**Figura 2. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată (HyQvia)**

**Tabelul 8. Atenționări speciale**

| Produs    |                | Conținutul 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**

|                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reacție la locul de injectare</b><br>(paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluați alergia la leucoplast - utilizați leucoplast hipoalergenic</li> <li>- Evaluați diametrul acului - alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat</li> <li>- Evaluați lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic</li> <li>- Evaluați locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular</li> <li>- Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site</li> <li>- Evitați injectarea Ig în stratul intradermic - verificați dacă vârful acului este uscat înainte de introducere</li> <li>- Schimbați locul de infuzie</li> <li>- Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice</li> </ul> |
| <b>Scurgere la locul de injectare</b>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluați acul - asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat</li> <li>- Evaluați locul de inserție - dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul</li> <li>- Evaluați lungimea acului - dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului</li> <li>- Evaluați volumul de infuzie - reduceți volumul per site</li> <li>- Evaluați viteza de infuzie - reducerea acesteia poate fi utilă</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Disconfort extrem datorat acului</b>                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluați lungimea acului - asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal</li> <li>- Asigurați-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic</li> <li>- Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Timp de infuzie prea lung</b>                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei</li> <li>- Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri</li> <li>- Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acesteia să nu fie descărcată</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Refluarea sângelui</b>                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

#### **CONTRAINDICAȚII:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular (pentru imunoglobulinele de administrare subcutanată simplă) în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

#### **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:**

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție 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 și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 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 eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferența cu testele serologice.

- După administrarea de imunoglobulină umană normală, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentrației de haptoglobină și testului Coombs).

### **Copii și adolescenți**

Nu există atenționări sau precauții specifice sau suplimentare pentru copii și adolescenți.

### **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Siguranța utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, fătului sau nou-născutului.

#### Alăptarea

Imunoglobulinele sunt secretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.

#### Fertilitatea

Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

### **REAȚII ADVERSE:**

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,

- când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau

- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariției de reacții adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potențialelor complicații:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienții nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală

- monitorizarea cu atenție a pacienților pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

- pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții 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 monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare

- toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

### **Reacțiile de hipersensibilitate:**

- Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca acești pacienți să fie tratați cu precauție.

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic (erupții, prurit, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

- În funcție de severitatea reacțiilor asociate și practica medicală, administrarea unei premedicații poate preveni apariția acestui tip de reacții.

Orice suspiciune de reacții alergice sau anafilactoide induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei și, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

#### **Tromboembolism.**

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale și venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde și embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și 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 precauție.

- Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică și dureri toracice și trebuie sfătuiți să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariției acestor simptome.

- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 10.

**Tabelul 10. Managementul efectelor adverse la domiciliu**

| <b>Reacție</b>                                                                                                                                                              | <b>Acțiune 1</b>                                                                                          | <b>Acțiune 2</b>                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ușoară</b> (frecvent cutanată)<br>Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție                                                                                       | Aplică gheață la locul afectat                                                                            | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit<br>Tumefacția trebuie să se rezolve în 24 - 48 h              |
| <b>Moderată</b><br>Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate                                                            | <b>Oprește infuzia</b> pentru 30 de minute                                                                | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit.<br>Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse. |
| <b>Severă</b><br>Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează | <b>Oprește infuzia</b><br>Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent<br>Întinde-te sau așază-te confortabil | Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede                                                                          |

#### **PRESCRIPTORI:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din unitățile sanitare care derulează PROGRAMUL NAȚIONAL DE TRATAMENT PENTRU BOLI RARE, pentru sindroamele de imunodeficiență primară.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 117, cod (L001C): DCI ACIDUM CLODRONICUM**



## I. INDICAȚII 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 ȘI 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 crește, ceea ce depășește 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 prudență la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

| Gradul de insuficiență renală | Clearance-ul creatininei ml/min | Doze                                                  |
|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Ușoară                        | 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 soluție perfuzabilă de glucoză 5%), perfuzie i.v. cel puțin 2 ore câteva zile consecutive până la normalizarea calcemiei (de obicei 5 zile, nu mai mult de 7 zile).

- la pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ca dozajul să fie redus după cum urmează:

| Gradul insuficienței renale | Clearance-ul creatininei (ml/min) | Micșorarea dozei, cu (%) |
|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Ușoară                      | 50 - 80                           | 25                       |
| Moderată                    | 12 - 50                           | 25 - 50                  |
| Severă                      | < 12                              | 50                       |

## III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitatea cunoscută la bifosfonați
- Hipocalcemia
- Pacienți tratați cu bifosfonați la care s-a raportat osteonecroza

**IV. PRESCRIPTORI:** inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 118, cod (L001G): DCI MITOXANTRONUM

Indicațiile tratamentului imunosupresor în scleroza multiplă:

- forma secundar progresivă a SM

- în cazul eşecului tratamentului imunomodulator

**MITOXANTRONUM (NOVANTRONE)** este în prezent singurul imunosupresor demonstrat și înregistrat oficial de către FDA în S.U.A. (și de către alte autorități naționale, inclusiv de către ANM din România) ca modificator al evoluției SM

**Efectele dovedite ale produsului:**

- scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică
- ameliorează aspectul IRM al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar progresivă și SM progresiv-recurentă, dar cu riscul reacțiilor adverse importante
  - hematologice
  - cardiotoxicitate severă

(În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, MITOXANTRONUM este un medicament bine tolerat)

**Doza:**

- 12 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală i.v. o dată la 3 luni
- o doză maximă cumulativă de 140 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală
- în total 8 - 12 doze în 2 - 3 ani

**(sub monitorizarea atentă a funcției cardiace, HLG și funcției hepatice)**

Alte tratamente imunosupresoare nu au demonstrat, până în prezent, prin studii controlate, eficacitatea în sensul modificării favorabile a evoluției SM. De aceea ele pot fi folosite doar în cazuri individuale în care medicul curant își asumă responsabilitatea indicației și a supravegherii siguranței și eficacității tratamentului.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 poziției nr. 120, cod (L003C): DCI FULVESTRANTUM**

\*\*\* Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM**

**A. Cancer colorectal**

**I. Indicații**

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

**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 întreținere)

- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

**III. Criterii de excludere**

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (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 combinație cu chimioterapia;
- b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia.

#### **V. Monitorizare**

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

##### **a) definitivă**

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia întâi
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni 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 viața
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

##### **b) temporară**

- cu minim o lună înainte/după o intervenție 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. Indicații:**

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.

### **II. Criterii de includere:**

- în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic)
- în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic), la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat.
- status HER2 negativ (IHC 0/+1 sau FISH/CISH/SISH negativ)
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

### **III. Criterii de excludere:**

- scheme terapeutice conținând taxani și/sau antracicline, administrate ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni
- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni

### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

#### **a) definitivă**

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni 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 viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

#### **b) temporară**

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

### **C. Cancer bronho-pulmonar**

#### **I. Indicații**

- 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 menținere (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 menținere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

#### **III. Criterii de excludere:**

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

##### **a) definitivă**

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni 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 viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

##### **b) temporară**

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

#### **VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

### **D. Cancer renal**

#### **I. Indicații**

- 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
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0 - 2

#### **III. Criterii de excludere:**

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

##### **a) definitivă**

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

##### **b) temporară**

- intervenție chirurgicală majoră

#### **VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

### **E. Neoplasm ovarian epitelial**

#### **I. Indicații**

- Neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV), al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

#### **II. Criterii de includere**

a. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și paclitaxel ca tratament de **primă linie în neoplasmul ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. **Bevacizumab**, în asociere cu carboplatin și gemcitabină sau în asociere cu carboplatin și 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 alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă 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 și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie țintă asupra receptorului FCEV.

**Aceste indicații se codifică la prescriere, indiferent de indicație, prin codul 130 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)**

a. Pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

b. Status de performanță ECOG 0 - 2

c. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definițiilor expuse mai sus

d. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

### **III. Criterii de excludere:**

a. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale non-epiteliale sau borderline

b. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

c. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab

d. Sarcină/alăptare

e. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă

f. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

j. Alte afecțiuni concomitente, care în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

### **IV. Posologie**

a. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin și 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 și gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin și 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 creșterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).

b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și 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 indicația de prima linie (vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a)

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

##### **b) temporară**

- intervenție chirurgicală majoră

#### **VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală

### **F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat**

#### **I. Indicații**

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

#### **II. Criterii de includere**

a. **Bevacizumab** administrat în asociere cu **paclitaxel și 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 performanță 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 și a bevacizumab.

### **III. Criterii de excludere:**

- a. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- c. Sarcină/alăptare
- d. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- g. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- h. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)
- i. Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

### **IV. Posologie**

- a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel și 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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- b. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și 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**

- perforație gastro-intestinală
- fistulă traheoesofagiană sau orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

#### **b) temporară**

- intervenție chirurgicală majoră

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 poziției 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 poziției nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM**

**A. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN TUMORILE  
SOLIDE**

**I. Indicații**

- Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc mare de recidivă în urma rezecției GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratamentul pacienților adulți cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Tratament de rechallenge la pacienții cu GIST-uri maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv pretratați cu imatinib și 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 și sunitinib
- Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:

- o dimensiune peste 2 cm și index mitotic crescut > 5/50HPF
- o dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
- o localizare extra-gastrică, cu excepția tumorilor < 2 cm și cu index mitotic < 5/50 HP
- o marginile chirurgicale microscopice pozitive
- o ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Vârsta > 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

**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**

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
- Necomplianța pacientului
- Decizia pacientului
- Decizia medicului prescriptor
- Deces

#### **VI. Monitorizarea răspunsului**

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și 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 desemnați.

### **B. PRESCRIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ÎN PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE**

#### **Indicații:**

1. Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
2. Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
3. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
4. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R $\alpha$

#### **Criterii de includere:**

##### **A. La pacienții adulți:**

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul 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 + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R $\alpha$

##### **B. La pacienții copii și adolescenți:**

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

#### **Modalități de prescriere:**

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație**, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;

- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați se recomandă continuarea terapiei cu același 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 inițial;

### **Tratament:**

#### **A. Doze:**

##### **1. Pacienți adulți:**

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată și criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creșterii 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) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

---

\*) modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

##### **2. copii și adolescenți:**

- LMC faza cronică și faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp și poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăși 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 apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.

###### **• Toxicitate nehematologică:**

- reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispăre; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.

###### **- Toxicitate hepatică:**

- o când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt  $> 3 \times$  limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt  $> 5 \times$  LSSVN, tratamentul cu Imatinib trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori  $< 1,5 \times$  LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori  $< 2,5 \times$  LSSVN.

- o tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

##### **Monitorizarea tratamentului:**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

- în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (ușoară, moderată sau severă) sau cu insuficiență renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală

- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B
- risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB

- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului

hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinaire FIP1L1-FCDP-R $\alpha$

**Întreruperea tratamentului:**

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranța la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 125, cod (L012C): DCI BORTEZOMIBUM**

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Mielomul Multiplu (MM)

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

- indicat ca monoterapie sau în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN, la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stern hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant.

- indicat în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

- indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice.

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

- Tratamentul trebuie inițiat și administrat sub supravegherea unui medic calificat și cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici

**MIELOM MULTIPLU PROGRESIV** (pacienți tratați cu cel puțin o terapie anterioară):

- Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp de suprafață corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrărilor să nu depășească 40.

**MIELOM MULTIPLU** (pacienți netratați anterior)

- pacienți 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 suprafață corporală în 4 - 6 administrări lunare, în monoterapie sau în combinații terapeutice.
- Intervalul de timp dintre dozele consecutive de bortezomib trebuie să fie de minim 72 de ore.
- Numărul total al administrărilor să nu depășească 40.
- pacienți eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stern hematopoietice (terapie de inducție)
  - Doza de bortezomib recomandată este de 1,3 mg/mp suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni în zilele 1, 4, 8 și 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 și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului se face conform criteriilor EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) reevaluate de către IMWG (Internațional Myeloma Working Group).

Parametrii urmăriți sunt (adaptat fiecărei situații 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 și/sau imunohistochimie.

| Subcategorie de răspuns | Criterii de răspuns                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CR molecular            | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate $10^{-5}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| CR imunofenotipic       | CR strict plus<br>Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus<br>Raport normal al FLC și<br>Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| CR                      | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și<br>Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| VGPR                    | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau<br>Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus<br>Proteina M urinară < 100 mg/24 ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PR                      | Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore.<br>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.<br>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ .<br>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente. |

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

Nu este indicat tratamentul cu Bortezomibum în cazul:

- Hipersensibilității la bortezomib, boron sau la oricare dintre excipienți și
- în cazul insuficienței hepatice severe.

#### VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții și infestări:

- foarte frecvente: herpes zoster,
- frecvente: pneumonie, bronșită, sinuzită, nazofaringită, herpes simplex.
- Tulburări hematologice și limfatice:
  - foarte frecvente: neutropenie, trombocitopenie, anemie,
  - frecvente: leucopenie, limfopenie.
- Tulburări ale sistemului nervos:
  - foarte frecvente: neuropatie periferică, neuropatie senzorială periferică, parestezii, cefalee,
  - frecvente: amețeli (excluzând vertijul), disgeuzie, agravarea neuropatiei periferice, polineuropatie, disestezie, hipoestezie, tremor.
- Tulburări gastro-intestinale:
  - foarte frecvente: vărsături, diaree, greață, constipație,
  - frecvente: dureri abdominale, stomatită, dispepsie, scaune moi, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, distensie abdominală, sughiț, ulceratii bucale, dureri faringolaringiene, xerostomie.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:
  - foarte frecvente: erupții cutanate,
  - frecvente: edeme periorbitale, urticarie, erupții cutanate pruriginoase, prurit, eritem, hipersudorație, piele uscată, eczemă.

## **VII. CO-MORBIDITĂȚI**

- Pacienții cu MM au patologia asociată caracteristică vârstnicului, comorbiditățile fiind date de afectarea cardio-vasculară, cerebro-vasculară, diabet, afectare renală sau hepatică, pulmonară sau gastro-intestinală
- Tratamentul cu BORTEZOMIBUM trebuie întrerupt la apariția 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 reinițiat.

## **VIII. PRESCRIPTORI:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)**

### **I. Indicații:**

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 și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV:
  - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie
  - b. chimioresistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie



c. care a recidivat  $\geq 2$  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. pacienți adulți care au primit anterior cel puțin 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 și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN

### 5. Terapie de menținere (administrat la 2 - 3 luni, timp de 2 ani):

a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducție

b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducție

#### **Criterii de excludere:**

1. Infecții severe, active

2. Hepatita cronică VHB+ active

3. Hipersensibilitate la substanța activă, la proteinele de șoarece sau la excipienții din compoziția produsului.

4. Pacienți sever imunocompromiși.

#### **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 și imunohistochimic** permite încadrarea limfoproliferării în categoria malignităților, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferențial excluzându-se alte proliferări benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.

---

\*) De reținut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie în flux sunt obligatorii.

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactivă, lacticodehidrogenaza serică, funcția renală, funcția hepatică

- **examele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).

- testele citogenetice și de biologie moleculară aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.

- testarea infecției cu virusul hepatitic B trebuie efectuată la toți pacienții înaintea începerii tratamentului cu rituximab (cel puțin AgHBs și anti HBc) deoarece pacienții cu hepatita activă trebuie excluși din tratament iar cei cu serologie pozitivă trebuie să fie evaluate și să primească acordul specialistului hepatolog.

### **III. Tratament:**

#### A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

a. 375 mg/m<sup>2</sup> - administrare intravenoasă în ziua 1 a fiecărui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau

b. 375 mg/m<sup>2</sup> - administrare intravenoasă în ziua 1 a primului ciclu, urmată în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată în doza fixă de 1400 mg în ziua 1 a fiecărui ciclu - total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie - 375 mg/m<sup>2</sup>/săptămâna - administrare intravenoasă X 4 săptămâni

C. LLC:

a. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de

- 500 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

sau

b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată în doza fixă 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) și a primit doza zilnică recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> administrare intravenoasă rituximabul se oprește după ciclul 6.

Venetoclax trebuie administrat în doza de 400 mg o dată/zi timp de maxim 24 luni începând din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

D. Tratament de menținere:

a. 375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicații) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicații)

b. 1400 mg (doza fixă) administrare subcutanată, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicații) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicații)

**Monitorizarea tratamentului:**

- Monitorizare hematologică

- Pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate din punct de vedere neurologic (apariția 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 afecțiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.

- Monitorizare atentă cardiologică la pacienții cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică

- Monitorizare hepatică - risc de reactivare a hepatitei VHB+

**IV. Întreruperea tratamentului:**

a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic

b. toxicitate inacceptabilă

c. reactivare hepatita B

d. apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive

e. infecții severe, active.

**V. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 127, cod (L015D): DCI ANAGRELIDUM**

**I. Indicația terapeutică:** Trombocitemia esențială

**II. Criterii de includere în tratament**

Diagnostic pozitiv de trombocitemie esențială.

Decizie individualizată în funcție de număr trombocite, vârstă, simptomatologie clinică și anamneză, viteză de creștere a numărului de trombocite după diagnostic, afecțiuni concomitente și factori de risc pentru accidente tromboembolice.

Criterii de risc pentru tromboză și embolism:

- a. Vârsta peste 60 de ani
- b. Antecedente trombohemoragice
- c. Numărul plachetelor (peste  $1000 \times 10^9/L$ )
- d. Factorii adiționali de risc: trombofilia moștenită (deficiențe de proteine C și S, mutația Leiden a FV, deficiență antitrombină etc.). Nivelurile foarte crescute ale FII și FVIII, ca și nivelurile scăzute ale FXII, trebuie luate în considerare (dacă sunt dozate). Alți factori de risc recunoscuți includ sindromul antifosfolipidic, formele clinice avansate ale ATS arterelor coronare, cerebrale, etc., status hipercoagulabil din timpul sarcinii, infecții sistemice, afecțiuni maligne adiționale, intervenții chirurgicale majore.

### III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la ANG sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- insuficiență hepatică moderată sau severă
- insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30 \text{ ml/min}$ ).
- afecțiuni cardiovasculare de grad 3 cu un raport risc/beneficiu negativ sau de grad 4 (Grupul Oncologic din Sud-Vest)

În caz de rezistență terapeutică la anagrelide, trebuie avute în vedere alte tipuri de tratament.

În timpul tratamentului, numărarea trombocitelor trebuie efectuată regulat.

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

Tratamentul trebuie început cu 0,5 mg/zi timp de o săptămână și 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 împărțită în 2 la fiecare 12 ore sau în 3 la fiecare 8 ore.

Doza totală zilnică nu trebuie să depășească 5 mg.

Obiectivul terapeutic al terapiei trombo-reductive trebuie să fie normalizarea numărului de plachete (sub  $400 \times 10^9/L$ ) la pacienții cu risc crescut cu indicație pentru agenți trombo-reductivi, mai ales la cei cu risc trombofilic adițional. La pacienții cu risc scăzut fără factori adiționali trombofilici (indicația pentru terapia citoreductivă s-a bazat exclusiv pe numărul crescut de plachete) obiectivul de a reduce numărul de plachete sub  $600 \times 10^9/L$  pare satisfăcător.

Tratamentul de menținere este întotdeauna necesar. Tratamentul se menține toată viața.

### V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- Răspunsul terapeutic trebuie controlat periodic.
- Numărarea trombocitelor trebuie făcută săptămânal până la atingerea răspunsului optim (normalizarea numărului de trombocite sau reducere sub  $600.000/\text{mmc}$  sau scădere de 50%).
- După aceea controlul numărului de trombocite se va face la intervale regulate la aprecierea medicului.
- Precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QT.
- Monitorizare hepato-renală.
- Se recomandă precauție în utilizarea la copii și adolescenți.

### VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Anagrelide

- Intoleranța/hipersensibilitate la administrarea ANG
- Reacții adverse
- Eșec terapeutic

**VIII. Prescriptori:** medici hematologi și oncologi, după caz

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

**A. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Leucemie cu celule păroase**

**I. CRITERII DE INCLUDERE:**

- Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

**II. TRATAMENT** (doze, condițiile 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 pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei.

- La majoritatea pacienților 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 și nivelul de hemoglobină) poate necesita șase luni sau mai mult.

- Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

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

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare.

- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

• Reacții adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrete pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• **Co-morbidități:**

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi

**B. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Leucemie mieloidă cronică**

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

- Leucemie mieloidă cronică: monoterapie: tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocăție bcr/abl pozitivă.

### **II. TRATAMENT** (doze, condițiile 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 pacienți obțin 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 menține remisia hematologică trebuie să se administreze doza maximă tolerată de Interferon alfa 2b (4 - 5 milioane UI/mp și zi).

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

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.

- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

• Reacții adverse:

o Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideăție suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

• Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții 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 puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

### **V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

### **C. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - 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 inducție, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP.

- Încărcătura tumorală mare este definită ca având cei puțin una dintre următoarele caracteristici:

- masă tumorală mare (> 7 cm),
- apariția unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm),
- simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne),
- splenomegalie depășind zona ombilicului,
- obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie,
- afectare orbitală sau epidurală,
- efuziune seroasă sau leucemie.

## **II. TRATAMENT** (doze, condițiile 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 și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.
- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

- Reacții adverse:
  - o Întrerupere tratament în caz de:
    - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;
    - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);
    - evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;
    - dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului
- Co-morbidități:
  - Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.
  - Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.
  - Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă Q prelungire a markerilor de coagulare.

## **V. PRESCRIPTORI:**

- Medicii Hematologi, Oncologi (dacă este cazul)

## **D. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Mielom multiplu**

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

- Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție, reinducție și/sau postautotransplant de celule stem hematopoietice.

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

- Mielom multiplu: Terapie de întreținere: La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, 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 și periodicitate):

- Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului.
- Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

- La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografii pulmonare.

- Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

- Reacții adverse:

- o întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid;

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie);

- evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul;

- dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități:

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare.

**V. PRESCRIPTORI** - Medicii Hematologi, Oncologi

**E. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primara (PMF))**

**I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS

- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

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

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a

- Trombocitemia esențială - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboză): tratament de linia 1 și linia a-2 a

- Mielofibroza primară - (IPSS - International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).

- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.

- Intoleranță/rezistență la hidroxiuree sau alte droguri

- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

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

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi

- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi

- PMF: 0,5 - 1,5 MU X3/săptămână cu posibilitatea creșterii la 15 MU X3/săptămână

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

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

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

- Reacții adverse:

- o Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativa de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

- o În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- o Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2b; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- o O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- o Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2b.

- Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2b la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2b produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

### **VI. PRESCRIPTORI:**

- Medici Hematologi, Oncologi

## **F. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Melanom Malign**

### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII**



- 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 pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

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

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mm<sup>3</sup>
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

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

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mm<sup>3</sup> (întrerupere temporară a administrării medicamentului) sau Granulocitele < 250/mm<sup>3</sup> (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)
- Intoleranța persistentă după ajustarea dozei de interferon alfa 2b
- Evenimente adverse pulmonare (infiltrate pulmonare, pneumonita și pneumonia),
- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare)
- Prelungirea markerilor de coagulare la pacienții cu hepatită cronică
- Afecțiuni oftalmologice noi sau agravarea cele preexistente
- Depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid
- Alăptarea

## **V. TRATAMENT**

- Terapie de inducție: interferon alfa-2b intravenos, 20 milioane UI/mp zilnic, timp de 5 zile/săptămână, timp de 4 săptămâni;
- Tratament de întreținere, 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 pacienții cu toleranță dificilă a dozelor mari): interferon alfa-2b subcutanat, 3 milioane UI/mp, 3 zile pe săptămână.

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

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu interferon alfa 2b

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei

Electrocardiograma trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu interferon alfa 2b la pacienții cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer. Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic

Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor.

La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare.

Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

## **VII. RELUAREA TRATAMENT**

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

## **IX. PRESCRIPTORI**

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

## **G. DEFINIȚIA AFECȚIUNII - Tumoră carcinoidă**

### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII**

Tumoră carcinoidă

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

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

### **III. TRATAMENT (doze, condițiile 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 pacienții cu boală avansată, poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul trebuie continuat cât timp pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

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

Funcția hepatică, formula leucocitară trebuie să se monitorizeze pe parcursul tratamentului. Pe durata tratamentului, monitorizarea simptomatologiei psihiatrice, control periodic al vederii, monitorizarea nivelului lipidelor. La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografiile pulmonare. Pacienții cu semne sau simptome de tulburare autoimună trebuie urmăriți cu atenție.

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

- Reacții adverse

- Întrerupere tratament în caz de afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid; reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie); evenimente adverse pulmonare (infiltrete pulmonare,

pneumonita și pneumonia), se întrerupe dacă este cazul; dacă apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului

- Co-morbidități

- Afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente. Utilizarea interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu afecțiuni psihiatrice severe existente sau în antecedente este contraindicată.

- Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) pot impune întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care dezvoltă o prelungire a markerilor de coagulare

- o Non-responder NA

- o Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) - NA

## **VI. PRESCRIPTORI**

- Medici specialiști oncologie medicală

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM**

#### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- Tratamentul de primă linie la pacienții cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină.

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Alăptarea

- Insuficiență hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)

- Supresie severă a măduvei osoase și modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor și/sau trombocitelor la < 3000/μl sau, respectiv, la < 75000/μl)

- Intervenții chirurgicale majore cu mai puțin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului

- Infecții, în special cele care implică leucopenie

- Vaccinare împotriva febrei galbene

#### **IV. TRATAMENT**

Tratamentul cu bendamustin trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

##### **Doze**

Administrare în monoterapie - 100 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală în zilele 1 și 2, la intervale de 4 săptămâni

##### **Mod de administrare**

- perfuzie intravenoasă cu durată de 30 - 60 minute

- reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

##### **Ajustarea dozelor**

- **Toxicitate hematologică**

- Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor și/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 și 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 funcție 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.

- **insuficiența hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl); la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl), se recomandă reducerea dozei cu 30%.

- **insuficiență renală:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei > 10 ml/minut

- Pentru pacienții 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 și 2 a ciclului respectiv de tratament.

## **V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:**

- **Mielosupresie.**

- În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei și neutrofilelor, cel puțin săptămânal.

- Înaintea începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite > 4000/μl și/sau trombocite > 100000/μl.

- **Infecții.**

- Pacienții cu neutropenie și/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuși la infecții, unele grave și chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VZV) și citomegalovirusul (CMV)]

- Pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a tratamentului pentru semne și simptome respiratorii și sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția semnelor de infecție (febră sau simptome respiratorii, etc.).

- **Reactivarea hepatitei B.**

- Reactivarea hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficiență hepatică acută sau au avut un efect letal.

- Pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului;

- Pacienții cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) și pacienții care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecției cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultați de specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B.

- Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe toată durata tratamentului și timp de mai multe luni după terminarea acestuia.

- **Reacții cutanate.**

- Pot apărea erupții cutanate tranzitorii, reacții toxice cutanate și 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.

- Reacțiile cutanate pot fi progresive și pot crește ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.

- Dacă reacțiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.

- În cazul reacțiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.

- **Pacienți cu tulburări cardiace.**

- În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentrația potasiului seric; când valoarea  $K^+ < 3,5 \text{ mEq/l}$  trebuie administrat supliment de potasiu și 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 și, fără intervenție terapeutică, poate duce la insuficiență renală acută și deces.

- Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentrațiilor de potasiu și acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol și rasburicaza).

- Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină și alopurinol.

- **Anafilaxie.**

- În general, simptomele sunt ușoare (febră, frisoane, prurit și erupții cutanate tranzitorii); rareori pot apărea reacții anafilactice și anafilactice severe.

- Pacienții trebuie întrebați despre simptome sugestive ale reacțiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.

- La pacienții care au prezentat anterior reacții adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacțiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi.

- Pacienții care au prezentat reacții de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retratați.

- **Contracepție.**

- Clorhidratul de bendamustină este teratogen și mutagen.

- Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.

- Pacienții de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul și până la 6 luni după tratament. Aceștia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potențialului de apariție a infertilității ireversibile.

- **Interacțiuni medicamentoase**

- Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potența efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei și/sau al medicamentelor administrate concomitent.

- Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanță al pacientului sau care diminuează funcția 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, și crește riscul de infecție, 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 potențial de interacțiune cu inhibitori ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacina, aciclovir și cimetidină.

- **Sarcina.**

- Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar; în această situație sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut și trebuie monitorizate cu atenție.

- Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.

- **Fertilitatea.**

- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu bendamustină.

- Bărbații care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilității apariției infertilității ireversibile, înainte de inițierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.

- **Alăptarea.**

- Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

## **VI. REACȚII ADVERSE**

Cele mai frecvente reacții adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:

- reacții adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),

- reacții de toxicitate dermatologică (reacții alergice),

- simptome constituționale (febră),

- simptome gastro-intestinale (greață, vărsături).

## **VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

### **Înainte de începerea 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 și simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:

- febră

- sindrom hemoragic

- semne și simptome respiratorii

- erupții cutanate,

- grețuri, vărsături

- icter, etc

- hemoleucograma cu formula leucocitară

- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)

- antigene hepatice - periodic la indicația medicului

- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)

- potasiu seric

- ex. imagistice - la indicația medicului

- ECG - la indicația medicului

## **VIII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT**

Eficiența tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei - și

- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

## **IX. PRESCRIPTORI**

Tratamentul se inițiază de către medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală (după caz).

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 130, cod (L01BB06): DCI CLOFARABINUM**

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- leucemia limfoblastică acută (LLA)

### **II. INDICAȚIE**

- Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA)
- la copii și adolescenții cu vârste  $\leq 21$  ani la momentul diagnosticului inițial
- care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament,
- după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și
- pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil.

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

Copii și adolescenți:

- Doza recomandată este de 52 mg/mp de suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată 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,  $\text{NAN} \geq 75 \times 10^9/l$ ) și revenirea la normal a funcției organelor.

- Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienții care prezintă toxicitate semnificativă

### **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI** (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Următorii parametri trebuie să fie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă și numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie.

- Funcția renală și hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament.

- Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei.

- Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE:**

- la pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant

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

- Hipersensibilitate la clofarabină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.
- Alăptarea trebuie întreruptă înainte de, în timpul și 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 viața în pericol)

**V. PRESCRIPTORI:** medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 131, cod (L01BB07): DCI NELARABINUM**

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T)
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T).

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și
- limfom limfoblastic cu celule T (LL-T),
- care nu au răspuns sau au suferit o recădere
- în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

**III. TRATAMENT** (doze, mod de administrare, ajustarea dozelor, perioada de tratament) -  
Doze

- Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.
- Doza recomandată de nelarabină pentru adulți este de 1500 mg/mp administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.
- Doza recomandată de nelarabină pentru copii și adolescenți (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 pacienții 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 și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durată de două ore la pacienții adulți și cu durată de o oră la copii și adolescenți.

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 Național de Cancer (CTUEA INC).
- Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.
- Numărul de pacienți 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 față de pacienții mai tineri.
- Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

Perioada de tratament

- Tratamentul va fi administrat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

**MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

- Se recomandă ca pacienții care primesc tratament cu nelarabină să fie observați atent pentru orice semne sau simptome de toxicitate neurologică.
- Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat.



- Se recomandă ca în timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu insuficiență renală trebuie atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice.
- Se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu risc de sindrom de liză tumorală.

#### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

Eficiența terapiei se evaluează până la:

- apariția unui răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular  $\leq 5\%$ , nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau
- până la apariția 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 Național de Cancer (CTUEA INC).

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **IV. PRESCRIPTORI**

Medicii din specialitățile hematologie, hemato-oncologie pediatrică sau oncologie medicală, după caz.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM**

#### **A. Forma farmaceutică cu administrare subcutană**

##### **I. Indicație:**

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

##### **II. Criterii de includere:**

1. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaști medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional 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 și mod de administrare:**

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungește timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

**Doza inițială** recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m<sup>2</sup>** de suprafață corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

##### **2. Durata tratamentului:**

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eșecului 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. Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigate:

- **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte de fiecare ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.

- **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.

- **funcția hepatică**

- **funcția renală**

- **semnele și simptomele de hemoragie** (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

b. Investigații pe parcursul tratamentului

- **hematologie - sânge periferic**

- hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicație)

- tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ( $L > 1000$ ), sau la indicație

- **hematologie - măduvă osoasă**

- aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului

- **biochimie**

- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație

- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative

- **hemostază** - la indicație

- **imagistică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicație

- **bacteriologie**

- hemoculturi - ascensiune febrilă  $> 37,8^{\circ}\text{C}$  (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de  $38,3^{\circ}\text{C}$ ), repetat dacă persistă febra  $> 72$  ore sub tratament antibiotic

- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicație

- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului

- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârșitul tratamentului de inducție

- **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și 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 inițial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârșitul tratamentului

- **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulograma
- **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului

- **biologie moleculară** - dacă există un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

**4. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absența imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

**V. Criterii de întrerupere a tratamentului**

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul **reacțiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

**VI. Prescriptori**

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

**B. Forma farmaceutică cu administrare orală**

**I. Indicația terapeutică**

Indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de

inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

### **III. Criterii de excludere. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina

Alăptarea

### **IV. Tratament**

Tratamentul cu Azacitidina trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

#### **1. Doze**

**Doza recomandată** este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o perioadă 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 blasti atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă.

**Modificarea dozelor** se recomandă **în caz de reacții adverse:**

- Pentru **Neutropenie de gradul 4, Neutropenie febrila de gradul 3, Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie,**

- La prima apariție se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament la aceeași doză.

- La apariția 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 și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

- Pentru **reacțiile adverse Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree, sau alte evenimente nonhematologice de Gradul 3 sau mai mare:**

- La prima apariție se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament la aceeași doză.

- În cazul reapariției toxicității 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 și 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 obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi.

Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

#### **2. Mod de administrare**

Azacitidina comprimate se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, înghițite întregi, aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

În timpul primelor 2 cicluri de tratament pacienților 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 greața sau vărsăturile.

Tratamentul trebuie continuat până când procentul de blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile.

### **3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Azacitidina pentru administrare orală **nu trebuie utilizată în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă** din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament.

Azacitidina poate fi administrată **pacienților cu insuficiență renală** ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale.

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu **vârsta peste 65 ani** sau la **pacienții cu insuficiență hepatică** ușoară (bilirubină totală (BT)  $\leq$  limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST)  $>$  LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (BT  $>$  1,5 până la 3 x LSVN) și severă (BT  $>$  3 x LSVN) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei.

Se recomandă precauție și monitorizare în cazul administrării concomitente cu **alte medicamente antineoplazice**, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau synergice.

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

În studiile clinice, cele mai frecvente **reacții adverse** au fost în ordinea frecvenței: greața, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipația, trombocitopenia, durerile abdominale, infecțiile tractului respirator, artralgia, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităților și pneumonia.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente au fost neutropenia febrilă (6,8%) și pneumonia (5,1%).

Reacțiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului au fost greața (2,1%), diareea (1,7%) și vărsăturile (1,3%).

Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greață (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)<sup>1</sup>, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)<sup>4</sup>.

Reacțiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) și greață (1,7%).

### **4. Monitorizarea tratamentului**

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii 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 și 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 blaști depășește 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 toxicității hematologice, gastro-intestinale.

## **VI. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază de către medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 133, cod (L01BC08): DCI DECITABINUM**

### **I. INDICAȚII: leucemie acută mieloidă**

### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- Pacienți adulți, nou diagnosticați cu leucemie mieloidă acută (LMA) de novo sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) - care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție.

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la decitabină sau la oricare dintre excipienți.
- insuficiență cardiacă congestivă severă
- boală cardiacă instabilă clinic

### **IV. TRATAMENT- Doze și mod de administrare:**

- Decitabina se administrează prin perfuzie intravenoasă.
- Într-un ciclu de tratament, decitabina se administrează în doză de 20 mg/mp suprafață corporală, prin perfuzie intravenoasă cu durată 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 depășească 20 mg/mp, iar doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească 100 mg/mp.
- În cazul omiterii unei doze, tratamentul trebuie reluat cât mai repede posibil.
- Ciclul trebuie repetat o dată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată.
- Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament; cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale 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 absența progresiei evidente.

### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Hemoleucograma completă înainte de fiecare ciclu de tratament
- Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) - impun amânarea tratamentului cu Decitabinum și reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse
- Monitorizarea funcției hepatice și renale

### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

- Răspunsul la terapia de inducție este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.
- În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

- Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaști < 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 creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabina

**V. PRESCRIPTORI:** medici din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)**

#### **I. INDICAȚIE:**

##### **A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior**

**A.1.** DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR), cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament antineoplazic. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și/sau anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

**A.2** DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

##### **B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior**

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/metastatică. Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cât și tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

##### **1. Pentru indicația de la pct. A**

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:

- chimioterapice antineoplazice\*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
  - terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenică.
  - Vârsta > 18 ani
  - Statusul de performanță ECOG 0, 1 sau 2
-

\*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanță, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

## 2. Pentru indicația de la pct. B

- Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente(\*) incluzând chimioterapie pe baza de fluoropirimidină, săruri de platină, taxani sau irinotecan și terapia țintită asupra (HER2) dacă pacientul este HER2 pozitiv și/sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile și pacienții eligibili (dacă nu există contraindicații pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

- Vârsta > 18 ani
- Status de performanță ECOG 0, 1
- Progresie după cel puțin 2 linii de tratament sau pacienții care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienți 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 indicația de adjuvanță, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

## II. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

## III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

### Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulți, atât pentru indicația de la pct A cât și pentru indicația de la pct. B este de 35 mg/m<sup>2</sup>/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Atunci când DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este administrat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastazat (CCR), doza de bevacizumab este de 5 mg/kg greutate corporală, administrată la două săptămâni. Vă rugăm să consultați informațiile complete despre medicament pentru bevacizumab.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

**Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)**

| Doza de inițiere     | SC (m <sup>2</sup> ) | Doza în mg<br>(administrată de<br>2 ori pe zi) | Comprimare pe doză<br>(administrare de 2 ori pe zi) |               | Doza zilnică<br>totală<br>(mg) |
|----------------------|----------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|
|                      |                      |                                                | 15 mg/6,14 mg                                       | 20 mg/8,19 mg |                                |
| 35 mg/m <sup>2</sup> | 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 COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

**Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie**

| Parametru  | Criterii de întrerupere    | Criterii de reluare <sup>a)</sup> |
|------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Neutrofile | < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l | ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l        |
| Trombocite | < 50 x 10 <sup>9</sup> /l  | ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l         |

<sup>a)</sup> Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

**Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice**

| Reacție adversă                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Recomandări privind ajustarea dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenie febrilă<br>CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4<br>(< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) sau trombocitopenie<br>(< 25 x 10 <sup>9</sup> /l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament<br>• CTCAE*) Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice | Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință.<br>La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m <sup>2</sup> /doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4)<br>Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m <sup>2</sup> /doză, administrată de două ori pe zi.<br>Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă. |

\*) Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse.

**Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)**

| Doza redusă                                                                       | SC (m <sup>2</sup> ) | Doza în mg<br>(administrată de 2<br>ori pe zi) | Comprimare pe doză<br>(administrare de 2 ori pe zi) |                 | Doza zilnică<br>totală<br>(mg) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|
|                                                                                   |                      |                                                | 15 mg/6,14 mg                                       | 20 mg/8,19 mg   |                                |
| Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m <sup>2</sup> la 30 mg/m <sup>2</sup> |                      |                                                |                                                     |                 |                                |
| 30 mg/m <sup>2</sup>                                                              | < 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 <sup>2</sup> la 25 mg/m <sup>2</sup> |                      |                                                |                                                     |                 |                                |
| 25 mg/m <sup>2</sup>                                                              | < 1,10               | 25 <sup>a)</sup>                               | 2 <sup>a)</sup>                                     | 1 <sup>a)</sup> | 50 <sup>a)</sup>               |
|                                                                                   | 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 <sup>2</sup> la 20 mg/m <sup>2</sup> |                      |                                                |                                                     |                 |                                |
| 20 mg/m <sup>2</sup>                                                              | < 1,14               | 20                                             | 0                                                   | 1               | 40                             |
|                                                                                   | 1,14 - 1,34          | 25 <sup>a)</sup>                               | 2 <sup>a)</sup>                                     | 1 <sup>a)</sup> | 50 <sup>a)</sup>               |
|                                                                                   | 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                            |

<sup>a)</sup> Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală

Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

**Pacienții cu insuficiență renală moderată** (CrCl = 30 - 59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai

mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ) sau cu insuficiență renală ușoară ( $\text{CrCl} = 60 - 89 \text{ ml/min}$ ). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice

Insuficiență renală severă ( $\text{CrCl}$  sub  $30 \text{ ml/min}$ ) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Insuficiență hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor Național Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală  $> 1,5 \times \text{LSN}$ ), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

**Proteinurie.** Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandetelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului și 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 COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au partenere aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

**Intoleranța la lactoză.** DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) conține lactoză.

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de la lactoză sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

**Tratamentul nu trebuie început dacă:**

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este  $< 1.5 \times 10^9/l$ ,
- valoarea trombocitelor este  $< 75 \times 10^9/l$ ,
- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

**V. PRESCRIPTORI:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 135, cod (L01CD04): DCI CABAZITAXELUM**

#### **I. Indicație**

CABAZITAXELUM este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel.

#### **II. Criterii de includere**

1. Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
2. Boala metastatică (diagnostic de stadiu stabilit imagistic)
3. Rezistență la "castrare" sau hormonorezistență
4. Obligatoriu, trebuie să fi fost administrată anterior chimioterapie cu docetaxel
5. ECOG 0-2
6. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță - în opinia medicului curant, specialist în Oncologie Medicală

#### **III. Criterii de excludere**

1. Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbate 80 sau la oricare dintre excipienți.
2. Număr de neutrofile mai mic de  $1500/mm^3$ .
3. Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale  $> 3 \times LSVN$ ).
4. Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene

#### **IV. Mod administrare**

Utilizarea CABAZITAXELUM trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea

chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul.

#### **Premedicație**

Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului CABAZITAXELUM, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate:

- antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent),

- corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și

- antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent)

Profilaxia cu antiemetice este recomandată și 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 complicațiile, cum este insuficiența renală.

#### **Doze**

Doza **recomandată de cabazitaxel este de 25 mg/m<sup>2</sup>** administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată 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 informațiilor din RCP.

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic.

#### **Riscul de neutropenie:**

Neutropenia este cea mai frecventă reacție adversă la cabazitaxel. Hemoleucograma trebuie efectuată atât înaintea unui nou ciclu de cabazitaxel, cât și la 6 - 8 zile după administrarea acestuia.

Pacienților tratați cu cabazitaxel li se poate administra profilactic G-CSF, conform ghidurilor Asociației Americane de Oncologie Clinică (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) și/sau ghidurilor instituționale în vigoare, pentru a reduce riscul sau pentru a aborda terapeutic complicațiile neutropeniei (neutropenie febrilă, neutropenie prelungită sau infecție neutropenică). Profilaxia primară cu G-CSF trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut (vârsta > 65 ani, status de performanță slab, episoade anterioare de neutropenie febrilă, cure anterioare de iradiere extinsă, status nutrițional deficitar sau alte comorbidități grave) care îi predispun la un risc crescut de complicații ale neutropeniei prelungite.

#### **V. Grupe speciale de pacienți**

##### **Pacienți cu insuficiență hepatică**

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, administrarea cabazitaxelului trebuie efectuată cu prudență și sub supraveghere atentă din punct de vedere al siguranței, trebuie scăzută doza de cabazitaxel la 20 mg/m<sup>2</sup>.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (valorile bilirubinei totale cuprinse între > 1,5 și ≤ 3,0 x LSVN), doza maximă tolerată (DMT) a fost de 15 mg/m<sup>2</sup>.

Cabazitaxelul nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale ≥ 3 x LSVN).

##### **Pacienți cu insuficiență renală**

Cabazitaxelul este excretat în proporție foarte mică prin rinichi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, care nu necesită ședințe de hemodializă. Pacienții care

prezintă boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei  $\text{ClCR} < 15 \text{ ml/min}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ) trebuie tratați cu precauție și monitorizați cu atenție pe parcursul tratamentului.

#### **Vârstnici**

Nu se recomandă nicio ajustare specifică a dozei în cazul utilizării cabazitaxelului la pacienți vârstnici.

#### **Utilizarea concomitentă a medicamentelor**

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici sau inhibitori puternici ai CYP3A. Cu toate acestea, dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, trebuie avută în vedere o scădere a dozei de cabazitaxel cu 25%.

#### **Copii și adolescenți**

Cabazitaxel nu prezintă indicație relevantă la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea cabazitaxel la copii și adolescenți 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 performanță (CT, RMN, scintigrafie osoasă sau PET-CT) la intervale regulate, cuprinse între 2 și 6 luni, în funcție de decizia medicului curant

- Biologic: valori hematologice și biochimice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță - 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 și 3 luni, în funcție de decizia medicului curant

#### **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se fac de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 136, cod (L01CX01): DCI TRAJECTEDINUM**

#### **I. Indicații:**

a) Tratamentul pacienților adulți cu sarcoame de țesuturi moi în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antracinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru aceste medicamente;

b) În asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP), în tratamentul pacienților cu cancer ovarian recidivat, sensibil la platină.

#### **II. Criterii de includere:**

a) Liposarcoame și leiomiosarcoame, confirmate histopatologic, după eșecul tratamentului cu antraciline și 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 părți moi (cu excepția celor precizate mai sus)

b) Carcinom ovarian tratat anterior cu antraciline

c) Hipersensibilitate la trabectedin sau la oricare dintre excipienți.

d) Infecții concomitente, severe sau necontrolate terapeutic.

e) Alăptare

f) Asocierea cu vaccinul febrei galbene

#### **IV. Posologie**

- a) Sarcoame de țesuturi moi: 1,5 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală în 24 de ore (pev), la 3 săptămâni
- b) Cancer ovarian: 1,1 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală în 3 ore (pev), după DLP (30 mg/m<sup>2</sup>), la 3 săptămâni.

Doza inițială DLP se va face cu o viteză care să nu depășească 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 și CPK pe parcursul tratamentului.

- se va monitoriza imagistic evoluția 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<sup>3</sup>
- c) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL peste 2,5 x LSVN
- d) Creșterea 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 reacții adverse de gradul 3 sau 4 (greață, vărsături, astenie, etc.)

**Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:**

|                 | Sarcoame de țesuturi moi | Cancer ovarian         |                      |
|-----------------|--------------------------|------------------------|----------------------|
|                 | Trabectedin              | Trabectedin            | DLP                  |
| Doza inițială   | 1,5 mg/m <sup>2</sup>    | 1,1 mg/m <sup>2</sup>  | 30 mg/m <sup>2</sup> |
| Prima reducere  | 1,2 mg/m <sup>2</sup>    | 0,9 mg/m <sup>2</sup>  | 25 mg/m <sup>2</sup> |
| A doua reducere | 1 mg/m <sup>2</sup>      | 0,75 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup> |

**Reescaladarea dozei nu este permisă.**

#### **Atenționări:**

- Insuficiența hepatică
- Insuficiența renală
- Neutropenia și trombocitopenia
- Greață și vărsături
- Rabdomioliza și creșterile severe ale CPK (> 5 x LSVN)
- Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
- Reacții la locul de injectare
- Reacții alergice
- Disfuncția cardiacă (monitorizare FEVS)
- Alte reacții

#### **Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului:**

1. Progresia bolii
2. Deces
3. Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile
4. Decizia medicului.
5. Decizia pacientului.

#### **VII. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști de oncologie medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 137 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR)**

### **I. INTRODUCERE**

#### **I.1. Definiție/Nomenclatură**

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamația necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare și venule și asociate cu prezența de anticorpi circulanți anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80 - 96% dintre pacienți.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis, vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entități clinico-patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică a tractului respirator și inferior, glomerulonefrita necrotică pauci-imună fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică și frecventă capilarită pulmonară în asocieri cu vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune în absența inflamației granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPa), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică și bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali și 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).

Țintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) și mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescență indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor și în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară și distrucția peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofilice care pot fi ținte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina și lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene țintă în vasculite PR3-ANCA pozitive și vasculite MPO-ANCA pozitive definește mai bine grupe omogene de pacienți decât elementele clinico-patologice prezentate și lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificați.

Există frecvențe diferite a PR3-ANCA și MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienții cu GPA au PR3-ANCA și 20% au MPO-ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecțiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. propiltiouracil) și siliciu au fost implicați în pozitivitatea ANCA.

#### **I.2. Epidemiologie**

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate și mortalitate crescute secundare evoluției ciclice cu remisiuni și recăderi și reacțiilor adverse secundare medicației utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.



În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA și PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidență anuală pentru GPA, PAM și GEPA sunt respectiv 2,1 - 14,4, 2,4 - 10,1 și 0,5 - 3,7/milion, prevalența vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46 - 184/milion. Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru GPA, PAM și GEPA sunt estimate a fi respectiv 74 - 91%, 45 - 76% și 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 și 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 și investigații 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 evidențiere 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 activității bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe și sisteme afectate și evaluarea stării de sănătate.

- Evaluarea activității 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 puțin 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 puțin 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, selecția terapiei fiind făcută în funcție de forma de boală, terapiile anterioare, complicațiile induse de boală sau de tratament și caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidității și mortalității în acest grup de boli, transformându-le din boli potențial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni și recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalența crescută a GPA și a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice și a posibilităților 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 inducție a remisiunii cu durată de 3 - 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiție rapidă a inflamației organelor și sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosfamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. "Ținta terapiei de inducție" la 3 - 6 luni este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în absența terapiei cu glucocorticoizi; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în absența tratamentului cu glucocorticoizi, iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS = 0 în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison  $\leq 10$  mg/zi).

Selecția terapiei imunosupresoare sau biologice de inducție a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienții cu boală amenințătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situația pacienților cu manifestări amenințătoare de viață (insuficiență renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienții fără boală amenințătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.

- terapia de menținere a remisiunii cu durată de aproximativ 2 - 3 ani efectuată cu scopul de a menține inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în vederea diminuării "damage-ului" tisular indus de boală sau de tratament, se realizează cu imunosupresoare sau biologice (RTX) selecționate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducția remisiunii: astfel, pacienții la care remisiunea s-a obținut cu CF și glucocorticoizi pot fi trecuți pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX), pacienții la care remisiunea s-a obținut cu RTX și glucocorticoizi pot fi trecuți pe RTX.

"Ținta terapiei de menținere a remisiunii" la 2 - 3 ani este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate răspunzătoare de "damage" tisular în absența terapiei cu glucocorticoizi și imunosupresoare sau biologice.

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menținere a remisiunii și care se asociază cu creșterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducție a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficient comparativ cu CF în tratamentul recăderilor.

- terapia formelor rezistente la CF: deși CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienți nu răspund la CF; se definește prin absența scăderii BVAS cu 1 punct sau apariția unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă și mai sigură în această situație.

### **III.2. Locul rituximabului (original și biosimilar) în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive**

Rituximab (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafața limfocitelor B, inducând depleția celulelor B implicate în producția de autoanticorpi cum sunt ANCA.

Actualmente, în conformitate cu studiile internaționale controlate, RTX este indicat atât în terapia de inducție a remisiunii cât și în terapia de menținere a remisiunii la pacienții cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) și poliangiita microscopică (PAM) sever active.

#### **III.2.1. Criteriile de includere a pacienților cu GPA și PAM în tratamentul cu RTX (original și biosimilar)**

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX (original și 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 referință a laboratorului), cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

- combinație de simptome/semne și teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA și PAM cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

Pentru pacienții cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa 4).

- biopsie tisulară (renală, pulmonară cutanată, sinuzală etc.) cu prezența de glomerulonefrită pauci-imună sau vasculită necrotică a vaselor mici și/sau granuloame perivascularare sau extravascularare (cu documentație doveditoare) numai în situația când este posibilă efectuarea ei;

3. confirmarea gradului de activitate al bolii:

- forme severe active de GPA și PAM de tip boală amenințătoare de organ sau boală amenințătoare de viață (afectare renală severă și progresivă; afectare pulmonară severă și progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă și oculară severă și progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducție a remisiunii) cu BVAS  $\geq 3$ .

- asociate cu una dintre următoarele condiții:

4. contraindicații/intoleranță la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:

- hipersensibilizare la CF;

- deteriorare severă a funcției măduvei osoase în special la pacienții care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;

- cistită și obstrucție 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 documentație doveditoare).

sau

6. tratamentul ulterior cu CF ar depăși doza cumulativă maximă (25 g) stabilită de producător.

sau

7. antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

8. la pacienți cu potențial reproductiv, în vederea preservării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.

### **III.2.2. Screening-ul necesar anterior inițierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive**

#### **III.2.2.1. Tuberculoza**

Înainte de inițierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienți indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT  $\geq 5$  mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale 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 același test care a fost folosit inițial).

### **III.2.2.2. Hepatitele virale**

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei biologice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze hepatice înainte de inițierea 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 inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

### **III.2.3.1. Schema de administrare a rituximabului (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM sever active:**

- 375 mg/m<sup>2</sup> săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 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 și renunțarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "țintei" terapiei de inducție a remisiunii.

Pentru profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimetoprin 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 și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și 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 și biosimilar) se va face pe o perioadă de minimum 24 luni după obținerea remisiunii (absența semnelor și simptomelor clinice). În cazul pacienților cu risc crescut de recurență a bolii, medicul trebuie să ia în considerare prelungirea duratei terapiei de menținere a remisiunii până la 5 ani.

După inducția remisiunii cu rituximab (original și biosimilar), tratamentul de menținere a remisiunii cu rituximab (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM nu trebuie inițiat la un interval mai scurt de 16 săptămâni după ultima perfuzie de rituximab (original și biosimilar).

După inducția remisiunii cu alte tratamente imunosupresoare standard, tratamentul de menținere a remisiunii cu rituximab (original și biosimilar) la pacienții adulți cu GPA și PAM trebuie inițiat în interval de 4 săptămâni de la obținerea remisiunii.

### **III.2.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM active sever**

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face astfel:

- I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)
- a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX (original și biosimilar)

- Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX (original și biosimilar) în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face cu:

- examen clinic
- investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison  $\leq$  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 și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii în GPA și PAM active sever**

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face la 24 săptămâni

- Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX (original și biosimilar) în terapia de menținere a remisiunii a GPA și PAM se face cu:

- examen clinic
- investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină).
- evaluarea activității bolii: BVAS = 0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison  $\leq$  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. Contraindicații și criterii de excludere a rituximabului (original și biosimilar) din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive**

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

2. pacienții cu hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

3. pacienții cu infecții cronice active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

4. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric  $< 400$  mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric  $< 10$  mg/dL).

5. pacienți 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 și alăptarea.

8. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.

9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
10. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
11. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
12. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
13. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
14. pierderea calității 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator, imagistice și histologice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției 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, creșterea creatininei cu > 30%)
  - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidități
- medicație
- 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 și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv)
  - evaluarea activității bolii conform cu BVAS.
  - evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
  - evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
  - bilanț biologic
  - justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
  - preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

Pentru inițierea terapiei biologice cu RTX (original și biosimilar) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă sau pneumologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX (original și biosimilar). Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleași criterii de protocol ca și medicul prescriptor care inițiază și supraveghează tratamentul cu RTX (original și biosimilar).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și 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 declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

## Anexa Nr. 1

### Birmingham Vasculitis Activity Score - versiunea 3 (BVAS3)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. manifestări generale<br>- mialgia<br>- artralgie/artrita<br>- febră > 38° C<br>- scădere ponderală > 2 kg                                                                                                                                                                                            | 6. manifestări cardiovasculare<br>- absența pulsului<br>- boala cardiacă valvulară<br>- pericardita<br>- durerea cardiacă ischemică<br>- cardiomiopatia<br>- insuficiența cardiacă congestivă                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2. manifestări cutanate<br>- infarct<br>- purpura<br>- ulcer<br>- gangrena<br>- alte vasculite cutanate                                                                                                                                                                                                 | 7. manifestări digestive<br>- peritonita<br>- diaree sanguină<br>- durerea abdominală ischemică                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3. manifestări mucoase/oculare<br>- ulcere bucale<br>- ulcere genitale<br>- inflamație glandulară<br>- proptosis (semnificativ)<br>- sclerita/episclerita<br>- conjunctivită/blefarită/keratită<br>- vedere încețoșată<br>- scăderea bruscă a vederii<br>- uveita<br>- modificări retiniene (vasculită, | 8. manifestări renale<br>- hipertensiune arterială<br>- proteinuria > 1+<br>- hematuria > 10 hematii/câmp microscopic<br>- creatinina: 1,41 - 2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: 2,83 - 5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creatinina: > 5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare)<br>- creșterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearance-ului |

|                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| tromboză, exudate, hemoragii)                                                                                                                                                                                                                  | creatininei cu > 25%                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- secreție nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale<br>- afectarea sinusurilor paranazale<br>- stenoza subglotică<br>- afectarea conductului auditiv<br>- pierderea senzorială a auzului | 9. Manifestări neurologice<br>- cefalee<br>- meningită<br>- confuzie (organic)<br>- crize epileptiforme (non-hipertensive)<br>- accident vascular cerebral<br>- leziune de măduvă a spinării<br>- paralizie de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică senzorială<br>- mononevrită multiplex |
| 5. manifestări pulmonare<br>- wheezing<br>- noduli sau cavități<br>- lichid pleural/pleurită<br>- infiltrate<br>- afectare endo-bronșică<br>- hemoptizie masivă/hemoragie alveolară<br>- insuficiență respiratorie                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Anexa Nr. 2

### Vasculitis Damage Index (VDI)

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Manifestări musculo-articulare<br>- atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune<br>- artrită erozivă/deformantă<br>- osteoporoză/colaps vertebral<br>- necroză avasculară<br>- osteomielită       | 7. manifestări vasculare periferice<br>- absența pulsului (la o extremitate)<br>- al doilea episod de absența pulsului (la o extremitate)<br>- stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică<br>- claudicație > 3 luni<br>- pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice)<br>- pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice)<br>- tromboză venoasă complicată |
| 2. manifestări cutanate și mucoase<br>- alopecie<br>- ulcere cutanate<br>- ulcere bucale                                                                                                                | 8. manifestări renale<br>- rata filtrării glomerulare < 50%<br>- proteinuria > 0,5 g/24 h<br>- boală renală în stadiu avansat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3. manifestări oculare<br>- cataractă<br>- modificare retiniană<br>- atrofie optică<br>- afectarea vederii/diplopie<br>- orbie (1 ochi)<br>- orbire (al 2-lea ochi)<br>- distrucție a peretelui orbital | 9. manifestări neuropsihice<br>- afectare cognitivă<br>- psihoză majoră<br>- crize epileptiforme<br>- accident vascular cerebral<br>- accident vascular cerebral (al 2-lea)<br>- leziuni de nervi cranieni<br>- neuropatie periferică<br>- mielită transversă                                                                                                                                                                                                                        |



|                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4. manifestări oto-rino-laringologice<br>- pierderea auzului<br>- blocaj nazal/secreție cronică/cruste<br>- colaps al șeii nasului/perforație septală<br>- sinuzită cronică/leziuni radiologice<br>- stenoză subglotică (fără chirurgie)<br>- stenoză glotică (cu chirurgie) | 10. manifestări digestive<br>- infarct intestinal/rezecție<br>- insuficiență mezenterică/pancreatită<br>- peritonită cronică<br>- stricturi esofagiene/chirurgie |
| 5. manifestări pulmonare<br>- hipertensiune pulmonară<br>- fibroză pulmonară<br>- infarct pulmonar<br>- fibroză pleurală<br>- astm (cronic)<br>- scăderea cronică a respirației<br>- afectarea funcției pulmonare                                                            | 11. manifestări toxice medicamentoase<br>- insuficiență gonadală<br>- insuficiență medulară<br>- diabet zaharat<br>- cistită chimică<br>- neoplazia              |
| 6. manifestări cardiace<br>- angina/angioplastia<br>- infarct miocardic<br>- infarct miocardic (ulterior)<br>- cardiomiopatia<br>- boala valvulară<br>- pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza<br>- TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive           |                                                                                                                                                                  |

### Anexa Nr. 3

#### Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifați 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

##### Activități obișnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activități în familie, timp liber)

- ☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite  
☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite  
☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activitățile mele obișnuite

##### 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  
 Neliniște/Deprimare  
☐ Nu sunt neliniștit/ă sau deprimat/ă  
☐ Sunt moderat neliniștit/ă sau deprimat/ă  
☐ Sunt extrem de neliniștit/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 puteți imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteți imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicați pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceți 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, cavități, infiltrate fixe                                             |
| 3. Ulcere orale sau secreții nazale (purulente sau sanghinolente)                                                   |
| 4. Inflamație granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereții vaselor sau arii perivascularare sau extravascularare) |
| Prezența a 2 - 4 criterii se asociază cu sensibilitate de 88,2% și o specificitate de 92,0%                         |

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 138, cod (L01XC08): DCI**  
**PANITUMUMABUM**

## **Cancer colorectal**

### **I. Indicații**

- 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 și oxaliplatin sau irinotecan.
  - în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
  - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și 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 și oxaliplatin sau irinotecan.
  - în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienții la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament
  - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

### **IV. Posologie**

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

### **V. Monitorizare**

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

### **VI. Criterii de întrerupere**

#### **a) definitivă**

- progresia bolii
- sarcină/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat și/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

#### **b) temporară**

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad  $\leq 2$  (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 139, cod (L01XC10): DCI OFATUMUMAB**

*\*\*\* Abrogat prin O. nr. 1.636/1.849/2025 de la data de 27 noiembrie 2025.*

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 140, cod (L01XC11): DCI IPILIMUMAB**

**Indicație: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)**

**I. Indicații:**

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

**II. Criterii de includere**

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (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 performanță ECOG 0 - 2\*) (\*) vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\*) (\*) vezi observația de mai jos)

**III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- 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 imunității, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru ipilimumab\*) (\*) vezi observația de mai jos)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*) (\*) vezi observația de mai jos)
- Insuficiență hepatică severă\*) (\*) vezi observația de mai jos)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*) (\*) vezi observația de mai jos)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*) (\*) vezi observația de mai jos)

---

\*) **Observație:** pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni 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, insuficiență hepatică severă. Ipilimumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor,

pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și 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, și alți parametri în funcție 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 inducție recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.

Testele funcției hepatice (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita reținerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab și inițierea 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 reținerea dozelor sunt prezentate în R.C.P-ul produsului.

Doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, 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 funcție de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la intervale de 8 - 16 săptămâni, în funcție de decizia medicului curant.

- Pentru a confirma etiologia, reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

##### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- **Evoluția bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică

(aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boală existente)

- Tratatamentul cu ipilimumab trebuie **oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun** cât și în cazul **unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol** - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

## **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM**

### **A. CARCINOMUL RENAL AVANSAT (face obiectul unui contract cost-volum)**

#### **I. Indicații:**

Combinația nivolumab plus ipilimumab este indicată ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu **vârsta** mai mare de 18 ani
- Diagnostic de **carcinom cu celule renale clare**, confirmat histologic, **stadiul avansat** (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Pacienți cu **prognostic intermediar/nefavorabil** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):

1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
2. status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%,
3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doză de întreținere\*).

#### **III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacientă 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

#### **\*) Observație:**

**Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate/ale afecțiunii oncologice:** determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică

cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice.

**Asocierea nivolumab cu ipilimumab** nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu:** boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic - fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).

Prezența unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesita tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigație imagistică de referință pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt premise excepții justificate.**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (acesta - medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

##### **Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:**

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- În prima etapă a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (**etapa de inducție** - primele 4 secvențe, 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**

- În etapa a doua a regimului terapeutic va fi administrat **doar nivolumab în monoterapie (etapa de întreținere)**, 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**;

- **SAU**

- 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**

- Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. **Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.**

- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse

mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.

- Nu se recomandă reducerea dozelor.

- În cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesară de **metilprednisolon**, administrat intravenos, este de **1 - 4 mg/kgc**, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga **terapie specifică fiecărui tip de efect secundar**: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer)- pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, 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%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertirodismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

- Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. **Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție.** Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind **optim și posibil de realizat de către medicul curant.**

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcție de tipul toxicității.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece **o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment**, în timpul sau după oprirea terapiei.

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- **Evoluția bolii** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)

- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei **reacții adverse severe mediată imun**, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- **Decizia medicului sau a pacientului**

#### **VII. Prescriptori**

Inițierea 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. Indicație**

Nivolumab în asociere cu Ipilimumab și 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 adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocatie ALK. **Testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu histologie scuamoasă, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

## **II. Criterii de includere:**

- Pacienți 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 performanță ECOG 0-1
- Pacienți netratați anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatică

## **III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanțele active (NIVOLUMAB, Ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Pacienți ale căror tumori prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocatie ALK
- Pacienți cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică

## **IV. Tratament și 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 platina 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 apariției 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 pacienții fără progresia bolii.
- Tratamentul poate fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic și medicul oncolog consideră că pacientul obține 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 și 40 mg, în funcție de achiziții și 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 și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm

- doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%)

- Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumab și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite

- **IPILIMUMAB**

- poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentrații între 1 și 4 mg/ml.

**d) Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare**

- Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumab în asociere cu alți agenți terapeutici.

- Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu Ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și 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 funcție de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.

- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi

- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecțiile 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 și apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuată evaluarea imagistică vor fi stabilite de către medicul curant, în funcție de particularitățile pacientului respectiv).

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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 absența beneficiului clinic

- reacții adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau al reacțiilor severe recurente

- Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie oprit definitiv:

- în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun severe, cât și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol:

- o Diaree sau colită de grad 4

- o Creșteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale

- o Creșteri de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei

- o Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viața în pericol

- în cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei

- Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCPurile administrați agenților terapeutici

**VII. Prescriptori:** medicii cu specialitatea oncologie medicală.

## **C. CANCER COLORECTAL METASTAZAT (face obiectul unui contract cost-volum)**

### **I. Indicații:**

1. Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat în tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSIH/dMMR), după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți.

2. Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat în tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), în tratamentul de primă linie, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe aceste indicații, se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere**

#### **Indicația 1:**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

#### **Indicația 2:**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal nerezecabil sau metastazat MSIH/dMMR care nu au primit tratament pentru boală nerezecabilă sau metastatică
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în decurs de peste 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

### **III. Criterii de excludere**

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Absența MSI-H sau dMMR.

**Contraindicații relative** (combinația nivolumab plus ipilimumab poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

- Metastaze cerebrale sau letomeningeale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune activă care necesită tratament imunosupresiv sistemic
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiența hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

---

\*) Pacienții cu scor inițial de performanță  $\geq 2$ , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSIH. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

##### **Doze:**

##### **Indicația 1:**

Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze.

Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab.

##### **Indicația 2:**

Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze.

Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni. 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 folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

##### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Nivolumab - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab - fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

#### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nivolumab și Ipilimumab se administrează cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).

#### Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ . Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă, acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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.)

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

#### **VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun**

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

Reacțiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente ( $>20\%$ ) fiind diareea (27%) și pruritul (21%). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 32% dintre pacienți, cu creșterea aspartat aminotransferazei (AST; 8%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT; 7%), creșterea lipazei (5%), anemie (3%), colită (3%), diaree (3%), creșterea transaminazelor (3%) și erupții cutanate (3%). Reacțiile adverse selectate de orice grad au apărut la 39% (piele), 32% (endocrin), 27% (gastrointestinal), 26% (hepatic), 8% (renal) și 7% (pulmonar) dintre pacienți și majoritatea reacțiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile agenților terapeutici

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

## **D. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN (face obiectul unui contract cost -volum)**

### **I. Indicații**

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 113 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de mezoteliom malign pleural
- Boala avansată nerezecabilă
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

### **III. Criterii de excludere**

- Mezoteliome primitive peritoneale, pericardice și testiculare (tunica vaginalis)
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

**Contraindicații relative** (combinația nivolumab plus ipilimumab poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos\*):

- Metastaze cerebrale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiență hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

---

\*) Pacienții cu boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în tratament, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului malign pleural nerezecabil. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

## **IV. Tratament**

### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice**

- este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

#### **Doze:**

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Nivolumab - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab - fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. nivolumab și ipilimumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).

##### Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2  $\mu\text{m}$ . Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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.)

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

#### **VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun**

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

Incidența reacțiilor adverse de orice grad a fost de 80% dintre pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab; reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad care au condus la întreruperea tratamentului au fost colita și diareea. La pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab, cele mai frecvente reacții adverse mediate imun, de orice grad, au fost erupțiile cutanate (13%), hipotirodismul/tiroidita (12%) și diareea/colita (9%), iar cele mai frecvente reacții adverse mediate imun de grad 3 sau 4 au fost hepatita (5%), diaree/colită (4%) și erupțiile cutanate (3%).

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

### **E. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)**

#### **I. Indicații**

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1  $\geq 1\%$  la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani



- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată
- Expresie PD-L1  $\geq 1\%$  la nivelul celulelor tumorale
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

### III. Criterii de excludere

- Pacienți diagnosticați cu adenocarcinom esofagian
- Expresie PD-L1  $< 1\%$  la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

**Contraindicații relative** (nivolumab în asociere cu ipilimumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

- Metastaze cerebrale active, netratate
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
- Pacienți cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene (aorta, trahee)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică
- Insuficiența hepatică severă
- Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

---

\*) Pacienții cu scor inițial de performanță  $\geq 2$ , metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

### IV. Tratament

#### Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice**
- este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

#### Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de fie 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni fie de 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni.

Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Nivolumab - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab - fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. nivolumab și ipilimumab trebuie administrate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).

##### Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2  $\mu\text{m}$ . Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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.)

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

#### **VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun**

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (50%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), diareea (37%), greața (31%), prurit (29%), durerea musculo-scheletică (28%), febra (25%), tusea (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), vărsăturile (20%), dispneea (19%), constipația (19%), artralgia (19%), durerea abdominală (18%), hipotiroidia (16%), cefaleea (16%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) și amețelile (11%).

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN**

#### **I. INDICAȚII TERAPEUTICE**

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul III sau stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
  - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
  - după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
  - În asociere cu ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (CHP) pentru pacienții adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
  - Tratamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
  - Tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior

#### **Diagnostic**

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

• **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare

predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL. Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:

- computer tomografie al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
- tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)
- datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
- hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;
- testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II - III, grad de recomandare A);
- stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
- testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
- chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
- **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanți factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

## II. CRITERII DE INCLUDERE

- **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul III sau IV, netratat anterior**, în asocieră cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor**,
  - după TCSA (transplant de celule stem autologe)
  - după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Pacienți adulți cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**:
  - pacienții care nu au obținut remisiunea completă după terapia de primă linie
  - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
  - pacienții 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 puțin 1 tratament sistemic anterior**

## III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
- administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

- Vârsta sub 18 ani

#### **IV. TRATAMENT**

- **LH netratat anterior**

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții 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 inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin 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 inițiat 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 brentuximab vedotin trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

- **LACMs netratat anterior**

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosamidă [C], doxorubicină [H] și 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 toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.

- Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu brentuximab vedotin pentru pacienții 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 inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin 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 inițiat 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 pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență 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)/concentrația 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 aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ( $< \text{LIN} -1.500/\text{mm}^3$ ;  $< \text{LIN} -1,5 \times 109/\text{l}$ ) sau grad 2 ( $< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$ ;  $< 1,5 - 1,0 \times 109/\text{l}$ );

- se întrerupe doza până când toxicitatea devine  $\leq$  grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ( $< 1.000 - 500/\text{mm}^3$ ;  $< 1,0 - 0,5 \times 109/\text{l}$ ) sau 4 ( $< 500/\text{mm}^3$ ;  $< 0,5 \times 109/\text{l}$ ). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții 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 aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestizie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);

- se întrerupe doza până când toxicitatea  $\leq$  grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile 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 pacienții cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

• La pacienții cu LACMs netratat anterior se administrează o dată la 3 săptămâni timp de 6 - 8 cicluri.

• Pacienților cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)

• La pacienții cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.

• Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

#### **V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

• Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.

• Pacienții trebuie monitorizați cu atenție 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 funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.

- Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală

- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)

- Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.

- Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporeal crescut.

- Atenție în cazul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;

- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.

- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

- Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) și limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți 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 indicației medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

#### **VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 143, cod (L01XC13): DCI**  
**PERTUZUMABUM**

## **II. Indicație**

A. Cancer mamar incipient - Pertuzumab este indicat în asociere cu Trastuzumab și chimioterapie pentru:

- Tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, avansat local, inflamator, sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență
- Tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență

B. Prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

**Pertuzumab** este indicat în asociere cu trastuzumab și taxani (docetaxel/paclitaxel) la pacienții adulți 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:**

- pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0 - 2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, cu risc înalt de recurență\*)
- stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă\*\*)
- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2
- FEVS  $\geq 50\%$ .

---

\*) În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormoni negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormoni și de afectarea ganglionară.

\*\*) În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormoni.

## **IV. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

- sarcina/alăptare;
- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți
- tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puțin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situații:
  - semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
  - scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %
  - FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de  $\geq 10\%$  sub valorile anterioare tratamentului.



- în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab, cu excepția 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 și beneficiile continuării tratamentului**)

- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.

- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu pertuzumab.

- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorita toxicității specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologica sau neuropatie periferica), tratamentul cu Pertuzumab și trastuzumab poate continua până la apariția 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 și chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament și cu posibilitatea de continuare ulterior intervenției 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 recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continua până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

---

\*\*\*)) inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor ramase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab, trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență

#### **VI. Schema terapeutică la trei săptămâni:**

Doza inițială, 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 întreținere 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 inițială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

**VII. Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 144, cod (L01XC14): DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM**

## **I. Indicații:**

**Trastuzumab emtansine** ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan\*), separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

2. incipient - în cazul tratamentului adjuvant al pacienților adulți care prezintă boala invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită 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  $\geq 50\%$ .
- d. pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:
  - stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
  - stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-emtasine în liniile anterioare.
  - neoplasm mamar local avansat inoperabil.
  - boala în evoluție locoregională sau la distanță, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
  - boala invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti-HER2.

## **III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

- pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- afecțiuni cardiace importante (pacienții 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 și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1
- Pacienți cunoscuți cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri în total, cu excepția cazurilor de recurență a bolii sau toxicități 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 instrucțiunilor din RCP produsului.

#### Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de Trastuzumab emtasine.

#### Scheme de reducere a dozei

| <b>Schema de reducere a dozei (Doza inițială este de 3.6 mg/kg)</b> | <b>Doza care va trebui administrată</b> |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Prima reducere a dozei                                              | 3 mg/kg                                 |
| A doua reducere a dozei                                             | 2.4 mg/kg                               |
| Necesitatea reducerii în continuare a dozei                         | Întreruperea tratamentului              |

#### Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

| <b>Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la <math>\leq 5 \times</math> LSN)</b> | <b>Gradul 3 (mai mare ca 5 până la <math>\leq 20 \times</math> LSN)</b>                                                                        | <b>Gradul 4 (mai mare ca <math>20 \times</math> LSN)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Nu este necesară modificarea dozei                                                | Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad $\leq 2$ ( $> 2,5$ până la $< 5 \times$ LSN; apoi se va reduce doza) | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine       |

#### Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

| <b>Gradul 2 (<math>&lt; &gt; 1,5</math> până la <math>\leq 3 \times</math> LSN)</b>                                                                                                            | <b>Gradul 3 (<math>&lt; &gt; 3</math> până la <math>\leq 10 \times</math> LSN)</b>                                                                                                | <b>Gradul 4 (<math>&lt; 10 \times</math> LSN)</b>  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad $\leq 1$ ( $> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$ ). Nu este necesară modificarea dozei. | Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad $\leq 1$ ( $> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$ ); apoi se va reduce doza | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine |

#### Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

| <b>Gradul 3<br/>(Numărul trombocitelor: 25000 până la <math>&lt; 50000/\text{mm}^3</math>)</b>                                                                                                     | <b>Gradul 4<br/>(Numărul trombocitelor: <math>&lt; 25.000/\text{mm}^3</math>)</b>                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad $\leq 1$ (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75000/\text{mm}^3$ ). Nu este necesară modificarea dozei. | Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad $< 1$ (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ); și apoi se va reduce doza. |

#### Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

| <b>FEVS <math>&lt; 40\%</math></b> | <b>FEVS <math>&gt; 45\%</math></b> | <b>FEVS <math>40\%</math> până la <math>\leq 45\%</math> și scăderea este <math>&lt; 10\%</math> puncte</b> | <b>FEVS <math>40\%</math> până la <math>\leq 45\%</math> și scăderea este <math>\geq 10\%</math> puncte sub</b> | <b>ICC simptomatică</b> |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|

|                                                                                                                                                                                                  |                                                     | sub valoarea inițială                                                                                            | valoarea inițială                                                                                                                                                                                                               |                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 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 inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine. | Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine. |

### **Neuropatie periferică**

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la  $\leq$  gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

### **Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

### **Pacienții cu insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

### **Pacienții cu insuficiență hepatică**

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență 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 periodice). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcina/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

### **VII. Monitorizare:**

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și 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 poziției nr. 145, cod (L01XC15): DCI  
OBINUTUZUMAB**

## **I. Indicația terapeutică**

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

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

3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab la pacienții care obțin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienților cu **limfom folicular în formă avansată**, netratați anterior.

## **II. Criterii de includere în tratament**

- pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranță la administrarea unei doze complete de fludarabină.

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

- pacienții cu limfom folicular în formă avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netratați anterior

## **III. Criterii de excludere**

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

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

- pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab

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

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

## **IV. Tratament**

**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 atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

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

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

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
- Ziua 15 - doză completă (1000 mg)
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

## **B. Limfom folicular (LF):**

### **a. Pacienți cu limfom folicular în formă avansată, netratați anterior - în combinație cu chimioterapie**

- **Inducție:**
  - 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,
  - 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)
  - **Menținere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab în combinație 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 funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- **Terapie de inducție (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 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:
    - o Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- **Terapie de menținere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează (în funcție de care survine primul).

### **b. Pacienți 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.**

- **Inducție:**
  - 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinație cu bendamustina
  - **Menținere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție 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 funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- **Terapie de inducție**
  - 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 și 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 și 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg/m<sup>2</sup>/zi

• **Terapie de menținere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

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

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [ $> 25 \times 10^9/l$ ] și/sau insuficiență renală [ $Cl_{cr} < 70 \text{ ml/min}$ ] au risc de SLT și 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 inițierea tratamentului.

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

• **Ziua 1, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v.: recomandat la pacienții cu LF și obligatoriu pentru pacienții cu LLC - cu o 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 și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

**V. Monitorizarea tratamentului**

**Înainte de inițierea tratamentului:**

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară
- biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

**Periodic:**

- hemoleucograma cu formulă leucocitară
- biochimie: funcție renală (creatinină, uree, 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 intoleranță

**VII. Prescriptori:** Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 146, cod (L01XC16): DCI DINUTUXIMAB BETA**

#### **INDICAȚII:**

- Tratamentul neuroblastomului cu grad mare de risc la pacienții cu vârsta peste 12 luni, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie de inducție și care au obținut cel puțin un răspuns parțial, urmat de terapie mieloablative și transplant de celule stem

- Pacienții cu antecedente de neuroblastom recurent sau rezistent, cu sau fără boală reziduală.

Înainte de tratamentul pentru neuroblastom recurent, orice boală activă care progresează trebuie stabilizată prin alte măsuri adecvate.

În cazul pacienților cu antecedente de boală recurentă/rezistentă și al pacienților care nu au obținut un răspuns complet după terapia de primă linie, Dinutuximab Beta trebuie administrat în asociere cu interleukină-2 (IL-2).

#### **Doze și mod de administrare**

Tratamentul constă din 5 cicluri consecutive, fiecare ciclu având durata de 35 de zile.

Doza individuală se stabilește în funcție de suprafața corporală și trebuie să fie de 100 mg/m<sup>2</sup> per ciclu, în total.

Tratamentul se administrează de personal medical specializat, pregătit să abordeze terapeutic reacțiile alergice severe, inclusiv anafilaxie, într-un mediu în care să fie disponibile imediat facilități 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<sup>2</sup>
- sau cinci perfuzii zilnice a câte 20 mg/m<sup>2</sup>, 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 injecții subcutanate a câte 6 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> pe zi, pentru 2 perioade a câte 5 zile consecutive, rezultând o doză totală de 6 x 10<sup>6</sup> UI/m<sup>2</sup> 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).

Înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament, trebuie evaluați următorii parametri clinici, iar tratamentul trebuie amânat până când sunt atinse aceste valori:

- pulsoximetrie > 94% în mediul ambient al camerei
- funcție adecvată a măduvei osoase: număr absolut de neutrofile ≥ 500/μl, număr de plachete ≥ 20000/μl, hemoglobin > 8,0 g/dl
- funcție hepatică adecvată: valori serice ale alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST) < 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- funcție renală adecvată: clearance-ul creatininei sau rata de filtrare glomerulară (RFG) > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



### Modificarea dozei de Dinutuximab Beta

În funcție de evaluarea medicului referitoare la severitatea reacțiilor adverse la Dinutuximab Beta, pacienților 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 Reacție 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 inițial de perfuzie                                                                                                                                                |
| o Reacție de hipersensibilitate                               | o de exemplu hipotensiune arterială | o Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport<br>o După rezolvare, se revine la ritmul de perfuzie inițial                                                                                                               |
| o Pupile dilatate cu reflex fotomotor încetinit +/- fotofobie |                                     | o Se întrerupe perfuzia<br>o După rezolvare, se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%                                                                                                                                                      |
| o Oricare                                                     | o Grad $\geq 3$                     | o Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport<br>o Se reia perfuzia cu un ritm redus la 50%, dacă reacția adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1 - 2<br>o După rezolvare, se mărește până la ritmul inițial |
| o                                                             | o Recurentă                         | o Se întrerupe perfuzia<br>o Se reia în ziua următoare, dacă reacția adversă dispare                                                                                                                                                       |
| o Reacție de hipersensibilitate                               | o de exemplu bronhospasm, angioedem | o Se întrerupe perfuzia imediat și se tratează corespunzător (vezi pct. 4.4)<br>o Se reia tratamentul pentru ciclurile ulterioare                                                                                                          |
| o Sindromul de scurgere capilară                              | o                                   | o Se întrerupe perfuzia și se administrează tratament de suport<br>o Se reia cu un ritm redus la 50% dacă reacția adversă dispare sau se ameliorează până la gradul 1 - 2                                                                  |

Tratamentul cu Dinutuximab Beta trebuie întrerupt definitiv dacă apare una dintre următoarele reacții 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 balanței hidrice
- sindrom de scurgere capilară recurent sau de gradul 4 (necesită suport ventilator)

Insuficiență renală și insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică

Mod de administrare

Dinutuximab Beta este indicat pentru perfuzie intravenoasă. Soluția 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, soluția se administrează într-un ritm de 2 ml pe oră (48 ml pe zi), cu ajutorul unei pompe de perfuzie.

Pentru perfuzia cu durată de 8 ore zilnic, soluția este administrată într-un ritm de aproximativ 13 ml pe oră.

Pre-medicația trebuie luată întotdeauna în considerare înainte de începerea unei perfuzii.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați

Boala grefă-contra-gazdă (BGCG) de gradul 3 sau 4 sau cronică extensivă.

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Durere**

Durerea neuropată apare de obicei la începutul tratamentului și este necesară premedicația 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 și 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 mărește la 2 x 10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua următoare și la 3 x 10 mg/kg pe zi, administrată oral în ziua dinaintea începerii perfuziei cu Dinutuximab Beta și în continuare. Doza unică maximă de gabapentină este de 300 mg.

Această schemă terapeutică trebuie menținută 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 și primul ciclu de perfuzii necesită, de obicei, o doză mai mare decât cea utilizată în zilele și ciclurile ulterioare.

- Înainte de inițierea 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 percepția 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.

### **Reacții de hipersensibilitate**

Reacțiile severe asociate cu perfuzia, inclusiv sindromul de eliberare a citokinelor (CES), reacțiile anafilactice și de hipersensibilitate pot apărea chiar dacă se utilizează premedicație. Apariția unei reacții severe asociate cu perfuzia (inclusiv CES) necesită oprirea imediată a tratamentului cu Dinutuximab Beta și poate necesita tratament de urgență.

Sindromul de eliberare a citokinelor se manifestă frecvent la câteva minute până la câteva ore după inițierea primei perfuzii și se caracterizează prin simptome sistemice cum sunt febra, hipotensiunea arterială și urticaria.

Reacțiile anafilactice pot apărea după câteva minute de la inițierea primei perfuzii cu Dinutuximab Beta și sunt asociate, de obicei, cu bronhospasm și urticarie.

### **Premedicație**

Trebuie administrată premedicație antihistaminică (de exemplu difenhidramină) prin injecție 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.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții anafilactice și alergice, în special în cursul primului și celui de-al doilea ciclu de tratament.

### **Tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate**

Antihistaminice cu administrare intravenoasă, epinefrină (adrenalină) și prednisolon pentru administrare intravenoasă trebuie să fie disponibile imediat lângă pat în timpul administrării Dinutuximab Beta, pentru a aborda terapeutic reacțiile alergice cu risc vital. Se recomandă ca tratamentul pentru astfel de reacții să includă prednisolon administrat în bolus intravenos și epinefrină administrată în bolus intravenos, la interval de 3 până la 5 minute, după caz, conform răspunsului clinic. În cazul unei reacții de hipersensibilitate bronșică și/sau pulmonară, se recomandă inhalatii cu epinefrină (adrenalină) și 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 și extravazarea proteinelor plasmatică și a plasmei în spațiul extravascular. Sindromul de scurgere capilară apare de obicei în câteva ore de la inițierea 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 funcției circulatorii și respiratorii.

### **Tulburări neurologice oculare**

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 pacienții care prezintă o reacție optică toxică de gradul 3 (de exemplu pierdere aproape totală a vederii pe scara de toxicitate). În cazul oricăror probleme oculare, pacienții trebuie trimiși imediat la un specialist oftalmolog.

### **Neuropatie periferică**

Au fost raportate recurențe 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 și trebuie excluse cauzele non-inflamatorii, cum sunt progresia bolii, infecțiile, sindroamele metabolice și medicația concomitentă.

Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă orice fel de slăbiciune obiectivă, prelungită, atribuibilă administrării de Dinutuximab Beta. Pentru pacienții cu neuropatie moderată (gradul 2) (neuropatie motorie cu sau fără neuropatie senzorială), tratamentul trebuie întrerupt și poate fi reluat după rezolvarea simptomelor neurologice.

### **Infecții sistemice**

Este posibil ca pacienții să fie imunocompromiși din cauza terapiilor anterioare. Pacienții au de obicei inserat un cateter venos central în situ și, prin urmare, prezintă risc de dezvoltare a unei infecții sistemice. Pacienții nu trebuie să prezinte semne de infecție sistemică, iar orice infecție diagnosticată trebuie să fie sub control în momentul începerii tratamentului.

### **Toxicități hematologice**

A fost raportată apariția unor toxicități hematologice, cum sunt eritropenia, trombocitopenia sau neutropenia, asociate cu administrarea de Dinutuximab Beta. Toxicitățile hematologice de gradul 4, care se ameliorează până la cel puțin gradul 2 sau până la valorile de referință până la începerea ciclului următor de tratament, nu necesită modificarea dozei.

### **Rezultate anormale ale analizelor de laborator**

Se recomandă monitorizarea regulată a funcției ficatului și a electroliților.

### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu poate fi exclus un risc de reducere indirectă a activității CYP indus de valorile mai mari de TNF- $\alpha$  și IL-6 și, prin urmare, de interacțiuni cu medicamente utilizate concomitent.

### **Corticosteroizi**

Din cauza activității lor imunosupresoare, tratamentul concomitent cu corticosteroizi nu este recomandat cu 2 săptămâni înainte de primul ciclu de tratament și până la 1 săptămână după ultimul ciclu de tratament cu Dinutuximab Beta, cu excepția afecțiunilor 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 și a riscului posibil de toxicități 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.

### **Reacții adverse: pot fi consultate în RCP**

### **PRESCRIPTORI:**

- Inițierea și continuarea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatric, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic de specialitate oncologie medicală cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatric, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

- Inițierea și continuarea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM**

### **1. MELANOMUL MALIGN**

#### **I. Indicații (fac obiectul unui contract cost-volum):**

1. Indicația 1 indicație de tratament cu intenție paleativă - pacienți adulți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) -

2. Indicația 2- indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

a) pacienți adulți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală .

b) Pacienți adulți și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom în stadiul IIB sau IIC, la care s-a efectuat rezecție completă

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

## **II. Criterii de includere**

### **Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:**

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-2\*)
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\*)

Nivolumab se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).

La inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

### **Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:**

#### **1. Pentru pacienții menționați la lit. a) indicația 2**

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab
- Status de performanță ECOG 0-2

#### **2. Pentru pacienții menționați la lit b) indicația 2**

- Pacienți adulți și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste
- Melanom malign stadiile IIB sau IIC, la care s-a efectuat rezecție completă
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab
- Status de performanță ECOG 0-2

### **III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații:**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiP-D1/antiPD-L1 sau antiCTLA-4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual - doar pentru indicația 1, în scop paliativ
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab\*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
- Insuficiență hepatică severă\*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie\*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison\*)

\*) Pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni 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, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

### **IV. Tratament**

#### **Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):**

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIB, IIC, III și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

#### **Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție paliativă:**

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 pacienții pentru care Nivolumab la inițiere 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 folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

**Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă:**

- Doza pentru indicația adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute (adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutate de cel puțin 50 kg)
- Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și greutate mai mică de 50 kg: doza recomandată este de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
- În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

**Grupe speciale de pacienți:**

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 - 3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a transaminazelor).

**Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția 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 și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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 reacții adverse ( $\geq 10\%$ ; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidență): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

#### **Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun**

- Pneumonită mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată 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 obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Colită mediata imun



În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată 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 și inițiată 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 obține nicio ameliorare în pofida inițierii 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 obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Hepatită mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor 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 obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată 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 obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza

de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat 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 inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- Erupții cutanate mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom

Guillain-Barré, hipopituitarism și sindrom miastenic. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii (examele imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor. La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii prin creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni.

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, specialitatea oncologie și hematologie pediatrică sau medici pediatri cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică pentru pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă.

## **2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)**

### **I. Indicații (fac obiectul unui contract cost-volum)**

**Nivolumab este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar (NSCLC, non-small cell lung cancer), la pacienți adulți, în două situații:**

**1. Indicația 1** - 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 adulți.

**2. Indicația 2** - Nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1  $\geq 1\%$

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

## **II. Criterii de includere**

### **Pentru indicația 1:**

- Pacienți 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

Contraindicații 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
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
- Insuficiență hepatică severă\*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

---

\*) Pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, 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, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

### **Pentru indicația 2:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, confirmat histologic
- Fără mutații activatoare EGFR sau rearanjări ALK
- Expresie PD-L1  $\geq 1\%$
- Pacienți fără contraindicații pentru intervenție chirurgicală cu viză curativă
- ECOG 0 sau 1

Pacienții cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut pentru recidivă, conform AJCC ediția a-8-a, sunt următorii:

- Stadiul IIB: T1, N1, M0; sau T2, N1, M0; sau T3, N0, M0;
- Stadiul IIIA: T1, N2, M0; sau T2, N2, M0; sau T3, N1, M0; sau T4, N0, M0; sau T4, N1, M0.

- Stadiul IIIB: doar T3, N2, M0.

### **III. Criterii de excludere pentru ambele indicații:**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Pentru indicația 2: expresie PDL < 1% și/sau absența condițiilor de încadrare în risc crescut de recidivă

### **IV. Tratament**

#### **Evaluare pre-terapeutică**

• Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină 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 inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

• Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor rezecabile, evaluarea rezervei funcționale pulmonare pentru excluderea pacienților cu contraindicație operatorie pe criteriu funcțional.

- Confirmarea histologică a diagnosticului.

• Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant.

#### **Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate:**

##### **Indicația 1:**

Nivolumab în monoterapie se administrează în doza 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.

##### **Indicația 2:**

Nivolumab în asociere cu chimioterapie în tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici se administrează în doza de 360 mg nivolumab, intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină la fiecare 3 săptămâni, timp de 3 cicluri.

#### **Grupe speciale de pacienți**

Copii și adolescenți - siguranța și 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.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 - 3 \times$  limita superioară a

valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a transaminazelor).

#### **Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și 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 inițierea 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, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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. Reacții adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- Reacții adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

**!! ATENȚIE** - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

## **3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT**

### **I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

## **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

## **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
  - Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Contraindicații 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
  - Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
  - Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
  - Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
  - Insuficiența hepatică severă\*)
  - Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

---

\*) Pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, 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, insuficiența hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

## **IV. Tratament**

### **Evaluare pre-terapeutică**

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină 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 inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG,



GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, 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 pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și 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.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 - 3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și 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 inițierea 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, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

## **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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. Reacții adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- **Pneumonită mediată imun**

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- **Colită mediată imun**

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- **Hepatită mediată imun**

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- **Nefrită sau disfuncție renală mediată imun**

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- **Endocrinopatii mediate imun**

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- **Reacții adverse cutanate mediate imun**

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

- **Alte reacții adverse mediate imun**

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- **Reacții legate de administrarea perfuziei**

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea 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) și tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie**

#### **I. Indicații**

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere în tratament**

- Pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin

#### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **IV. Tratament**

Tratamentul cu nivolumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență 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 funcție de siguranța și tolerabilitatea individual

| Reacția adversă mediată imun | Severitate           | Ajustarea tratamentului                                                                     |
|------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumonită mediată imun      | Pneumonită de grad 2 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor |

|                                           |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                                                                                                                                                                                       | radiologice și până la încheierea corticoterapiei                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                           | Pneumonită de grad 3 sau 4                                                                                                                                                            | Se întrerupe permanent tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Colită mediată imun                       | Diaree sau colită de grad 2 și 3                                                                                                                                                      | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară                                                                                                                                                             |
|                                           | Diaree sau colită de grad 4                                                                                                                                                           | Se întrerupe permanent tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Hepatită mediată imun                     | Creștere de grad 2 a concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale                                               | Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul inițial al valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară                                                                                                                           |
|                                           | Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale                                                                                                                          | Se întrerupe permanent tratamentul.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nefrită și disfuncție renală mediată imun | Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei                                                                                                                                                | Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei                                                                                                                                                                        |
|                                           | Creștere 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 și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală în condițiile absenței simptomelor |
|                                           | insuficiență suprarenaliană grad 2                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                           | Diabet zaharat grad 3                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                           | Hipotiroidism grad 4                                                                                                                                                                  | Se întrerupe permanent tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                           | Hipertiroidism grad 4                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                           | Hipofizită grad 4                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                           | insuficiență suprarenaliană grad 3 sau 4                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                           | Diabet zaharat grad 4                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Erupții cutanate mediate imun             | Rash cutanat grad 3                                                                                                                                                                   | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei                                                                                                                                                                                           |
|                                           | Rash cutanat grad 4                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                           | Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN)                                                                                                                 | Se întrerupe permanent tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Alte reacții adverse mediate imun         | Grad 3 (prima apariție)                                                                                                                                                               | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                           | Miocardita grad 3                                                                                                                                                                     | Se întrerupe permanent tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                           | Grad 4 sau grad 3 recurent; persistența 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 Național de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

- În funcție de severitatea reacției adverse, nivolumab trebuie întrerupt și administrați corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
- În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția reducerea dozei acesteia timp de cel puțin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției 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 pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecțiilor oportuniste.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața 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 și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2  $\mu$ m.
- Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentrație minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor 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
  - Examine biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  - Examine imagistice
- În timpul și după terminarea tratamentului:
  - Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
  - Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

## **VI. REACȚII ADVERSE:**

### **a. Reacții adverse mediate imun:**

În cazul reacțiilor 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 afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- **Colită mediată imun**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- **Hepatită mediată imun**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- **Nefrită sau disfuncție renală mediată imun**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- **Endocrinopatii mediate imun**

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat și cetoacidoză diabetică.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond.

Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- **Erupții cutanate mediate imun**

Trebuie manifestată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- **Alte reacții adverse mediate imun:** pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita și rabdomioliza).

### **b. Reacții legate de administrarea perfuziei.**

- În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

- Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă și cu utilizarea de premedicație conform ghidurilor locale de profilaxie a reacțiilor legate de perfuzii.

## **VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:**

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienții clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienților care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel așteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) și 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 potențial crescut de apariție a complicațiilor legate de transplant.
- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 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 și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea, pacienților trebuie să li se recomande precauție 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.
- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

## **VIII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

## **5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE**

### **I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap și 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 substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații 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
- Pacienții cu carcinom nazofaringian - pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), dacă medicul curant apreciază că beneficiile depășesc riscurile asociate cu o condiție care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluși la înrolarea în trial clinic pacienții cu carcinom nazofaringian)
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
- Insuficiența hepatică severă\*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

---

\*) Pacienții 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, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, 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 absența după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică**

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină 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 inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate



- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

- Tratatamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

#### Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și 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.

- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).

- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 - 3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a transaminazelor).

#### Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.

- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și 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 inițierea 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, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatitică, etc.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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. Reacții adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- Reacții adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

### **6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCTIUNE ESO-GASTRICĂ - tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală**

#### **I. Indicații**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de jonctiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani,
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al jonctiunii eso-gastrice sau esofagian
- Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (resecție completă).
- **Stadiul II definit prin:**
  - IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
  - IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
- **Stadiu III definit prin:**
  - IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
  - IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
  - IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
- **Categoriile T și N fiind definite astfel:**
  - T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
    - o T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
    - o T1b tumora invadează submucoasa
  - T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului

- T3 tumora invadează seroasa stomacului
- T4 tumora a depășit seroasa stomacului și este împărțită în T4a și T4b:
  - o T4a tumora a depășit seroasa stomacului
  - o T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
- N0 nu există ganglioni limfatici invadați.
- N1 - 1 - 2 ganglioni limfatici regionali invadați.
- N2 - 3 - 6 ganglioni limfatici regionali invadați.
- N3 este împărțit în N3a și N3b:
  - o N3a - 7-15 ganglioni limfatici regionali invadați.
  - o N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.
- **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
  - **Inferior (dreapta) gastrici,**
    - Marea curbura, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric și infrapiloric), Pancreatico-duodenali
  - **Splenici**
    - Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici
  - **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 stații ganglionare: Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică
  - Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic - clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
    - o Intervenție chirurgicală radicală - rezecție R0: minim 1 mm de marginile de rezecție proximală, distală sau circumferențială.
    - o Boală patologică reziduală (absența unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii și a ganglionilor limfatici cel puțin ypT1 și/sau ypN1 în piesele de rezecție
  - Scor de performanță ECOG de 0 sau 1
  - Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

### III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos\*):
  1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
  2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison\*)
  3. Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
  4. Insuficiența hepatică severă\*)

5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

---

\*) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG  $\geq 2$  sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometastatică), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus - punctele 1 - 5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

#### IV. Tratament

##### Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică, imagistică și endoscopică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică și endoscopică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 - 8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):

- 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 indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.

##### Grupe speciale de pacienți

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).

- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la

pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 - 3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și 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 inițierea 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, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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. Reacții adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- Reacții adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

## **7. CARCINOM UROTELIAL - tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM**

### **I. Indicații**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1  $\geq 1\%$  la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinară, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenție chirurgicală cu viză radicală (R0) și care prezintă risc ridicat de recidivă
- **Riscul ridicat de recidivă este definit astfel:**
  - o Stadiul patologic pT3, pT4a sau pN+ pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și pacientul nu este eligibil sau refuză chimioterapia combinată adjuvantă pe bază de cisplatin și
  - o Stadiu patologic de la ypT2 la ypT4a sau ypN+ pentru pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin
- Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic - clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
  - o Intervenție chirurgicală radicală - rezecție R0
- Expresie tumorală PD-L1  $\geq 1\%$
- Status de performanță ECOG de 0 sau 1
- Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu maxim 120 de zile înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

### **III. Criterii de excludere**

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
- **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos\*):
  1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
  2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison\*)
  3. Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
  4. Insuficiența hepatică severă\*)
  5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie\*)

---

\*) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG  $\geq 2$ , boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus - punctele 1 - 5) au fost excluși din



studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

#### **IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 - 8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Nivolumab se administrează în doză fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni (durata perfuziei de 60 de minute). Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament 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 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).

- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 - 3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și 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 inițierea 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, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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. Reacții adverse mediate imun**

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost pruritul (23,1%), oboseala (17,4%) și diareea (16,8%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertirodism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- Reacții adverse cutanate mediate imun

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- Alte reacții adverse mediate imun

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

## **8. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC**

### **I. Indicații (face obiectul unui contract cost -volum)**

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1  $\geq 1\%$  la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscamos al esofagului
- Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată

- Expresie PD-L1  $\geq 1\%$  la nivelul celulelor tumorale
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

### III. Criterii de excludere

- Expresie PD-L1  $< 1\%$  la nivelul celulelor tumorale
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

**Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos\*):

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
4. Afecțiuni cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene
5. Boala interstițială pulmonară simptomatică
6. Insuficiența hepatică severă
7. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

---

\*) Pacienții cu scor inițial de performanță  $\geq 2$ , metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapia trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

### IV. Tratament

#### Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice**
- este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

#### Doze:

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină.

Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).

##### Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2  $\mu\text{m}$ .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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.)

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

#### **VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun**

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) și hipoalbuminemia (10%).

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

## **9. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC DUPĂ CHIMIOTERAPIE ANTERIOARĂ**

### **I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
  - Boala avansată nerezecabilă, recurentă sau metastazată, în progresie sub/după chimioterapie pe bază de sare de platină și fluoropirimidine sau pacienți care nu tolerează chimioterapia standard pe bază de sare de platină și fluoropirimidine
  - Status de performanță ECOG 0 sau 1

### **III. Criterii de excludere**

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

**Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos\*):

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
4. Pacienți cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator)
5. Boala interstițială pulmonară simptomatică
6. Insuficiența hepatică severă
7. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

---

\*) Pacienții cu scor inițial de performanță  $\geq 2$ , cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni

medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul. În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice**  
- este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului  
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

##### **Doze:**

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni.

##### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).

##### Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2  $\mu$ m.

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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.)

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

#### **VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun**

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (24%), tusea (22%), greața (22%), pruritul (19%), scăderea apetitului alimentar (17%), artralgia (17%), constipația (16%), dispneea (16%), durerea abdominală (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), febra (13%), cefaleea (13%), anemia (13%) și vărsăturile (12%).

Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog."

### **10. CANCER GASTRIC, DE JONCTIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC**

#### **I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PDL1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score)  $\geq 5$ .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian, inoperabil sau metastatic
- Status HER 2 negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score)  $\geq 5$
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

De asemenea, sunt eligibili pentru includerea în tratament și pacienții cu adenocarcinom gastric, de jonctiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score)  $\geq 5$  care au încheiat de peste 6 luni neoadjuvanța sau adjuvanța (chimioterapie sau radio-chimioterapie)

#### **III. Criterii de excludere**

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Status HER2 pozitiv
- Expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score)  $< 5$



**Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos\*):

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
4. Boala interstițială pulmonară simptomatică
5. Insuficiența hepatică severă
6. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

---

\*) Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG  $\geq 2$ , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice**  
- este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

##### **Doze:**

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

##### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

#### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).

#### Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2  $\mu\text{m}$ .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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.)

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

#### **VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun**

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) și hipoalbuminemia (10%).

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
  - Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
  - Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 148, cod (L01XC18): DCI  
PEMBROLIZUMABUM**

## **1. CANCER PULMONAR (face obiectul unui contract cost -volum)**

### **I. Indicații**

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 adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP)  $\geq 50\%$ , fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (**nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp**).

2. În asociere cu pemetrexed și 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 mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

3. În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.

4. În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină.

5. În asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulți.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere**

- În monoterapie, tratament de primă linie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv, cu un scor tumoral proporțional (STP)  $\geq 50\%$  confirmat, efectuat printr-o testare validată.

- În asociere cu Pemetrexed și 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 absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.

- Pacienții aflați 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  $\geq 50\%$ , sunt eligibili, în egală măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității). Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia.

- În asociere cu carboplatină și 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.

- În monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici, confirmat histopatologic, care prezintă risc crescut de recurență, în urma rezecției complete (R0), indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, fără radioterapie neoadjuvantă și/sau chimioterapie neoadjuvantă anterioară și fără radioterapie adjuvantă anterioară sau planificată pentru afecțiunea malignă actuală. Pacienții pot primi sau nu chimioterapie adjuvantă, conform recomandării medicului curant, dar nu mai mult de 4 cicluri.

*Pacienții sunt stadializați conform AJCC ediția a 8-a, iar pacienții eligibili pentru pembrolizumab în adjuvanță sunt următorii:*

- Stadiul IIA cu risc crescut, definit prin tumori > 4 cm: T2b, N0, M0;
- Stadiul IIB: T1, N1, M0; sau T2, N1, M0; sau T3, N0, M0;
- Stadiul IIIA: T1, N2, M0; sau T2, N2, M0; sau T3, N1, M0; sau T4, N0, M0; sau T4, N1, M0;
- Stadiul IIIB: doar T3, N2, M0.

*• În asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant pentru pacienții cu NSCLC netratat anterior și rezecabil, care prezintă risc crescut de recurență [stadiile II, IIIA sau IIIB rezecabil (T3-4N2)] conform stadializării AJCC ediția a 8-a, ] indiferent de expresia tumorală PD-L1.*

**Pentru toate indicațiile:**

- Adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani.
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

**Nota:** pentru Pembrolizumab în neoadjuvanță/adjuvanță - se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjamentelor ALK la pacienții cu adenocarcinom și carcinom scuamos nefumători sau care nu mai fumează de mult timp.

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții.
- Sarcina.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Mutații activatoare EGFR sau rearanjamente ALK - **pentru indicațiile prevăzute la pct. 1 și 2, respectiv 4 și 5.**

*În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

### **IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV.
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IIA-IIIB cu risc crescut de recurență (a se vedea mai sus subcategoriile stadiale eligibile pentru pembrolizumab în adjuvanță), în urma rezecției complete.
- Confirmarea histologică a diagnosticului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

**Doza:**

*Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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 (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze și ritm de administrare).*

*La administrarea pembrolizumab ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, pembrolizumab trebuie administrat primul.*

*Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

*Pentru tratamentul adjuvant al NSCLC, pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.*

*Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumab ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 4 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 2 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie pentru o perioadă de 13 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 7 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile.*

*Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea pembrolizumab ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant.*

**Pacienții care nu au efectuat intervenția chirurgicală din alte motive în afara de progresia bolii sau boala metastatică (cum ar fi refuzul pacientului, decizia medicului, comorbiditate, dar fără a se limita la acestea) pot primi radioterapie și continuă tratamentul în adjuvantă cu pembrolizumab.**

#### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4.

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### *Insuficiență renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.*

##### *Insuficiență hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.*

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- *Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*
- *Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.*
- *Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.*

#### **VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

- *Considerații generale*

*La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab au apărut reacții adverse mediate imun, incluzând cazuri severe și letale. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun, care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.*

*În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.*

*După ameliorarea până la gradul  $\leq 1$ , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei, dar cu continuarea acesteia timp de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții 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 de KEYTRUDA, dacă reacția adversă se ameliorează la gradul  $\leq 1$  și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.*

*Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.*

- *Pneumonită mediată imun*

*La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de pneumonită.*

*Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.*

*Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul  $\geq 2$  (doză inițială 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 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.*

- *Colită mediată imun*

*La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul  $\geq 2$  (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă*



definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3. Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- *Hepatită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de hepatită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1 - 2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad  $\geq 3$ ) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- *Nefrită mediată imun*

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de nefrită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad  $\geq 2$  (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și 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 insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab a fost raportată insuficiență suprarenală (primară și secundară). La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat, de asemenea, cazuri de hipofizită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei simptomatice. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat cazuri de diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul  $\geq 3$  sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat tulburări tiroidiene, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită, care pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. Hipotiroidismul este raportat mai frecvent la pacienții cu HNSCC care au efectuat anterior radioterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției

tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și la momentul indicat în funcție de evaluarea clinică) și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de gradul  $\geq 3$  administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad  $\leq 1$ . Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4, care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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.

- Alte reacții adverse mediate imun

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză, encefalită, mielită, vasculită, colangită sclerozantă, gastrită, cistită non-infecțioasă și hipoparatiroidism.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

- Reacții asociate administrării în perfuzie

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie. În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3) cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la aceasta regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului.
- După 1 an în cazul tratamentului adjuvant al NSCLC.

## **VIII. Prescriptori**



*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

## **2. MELANOM MALIGN (face obiectul unui contract cost volum)**

### **I. Indicații**

*Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți și adolescenți:*

**Indicația 1** - monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat (nerezecabil și metastatic)

**Indicația 2** - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom stadiul IIB, IIC sau III, la care s-a efectuat rezecție completă.

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### **II. Criterii de includere**

#### **Pentru indicația 1:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
- Status de performanță ECOG 0-2\* (\*vezi observația de mai jos)
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\*) (\*) vezi observația de mai jos)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

#### **Pentru indicația 2 - (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
- Status de performanță ECOG 0-2

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

**\*) În cazul următoarelor situații:** metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):**

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii și încadrarea într-una dintre indicații)
- Evaluare biologică - care va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente)

##### **Doza și mod de administrare:**

**Doza recomandată** pentru pacienții adulți 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 pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și 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 **indicația 1**, pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab **până la progresia bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile**.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral - "falsă progresie"). La pacienții 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 funcție de posibilitățile tehnice locale și de evoluția clinică a pacientului).

Pentru **indicația 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat **până la recurența bolii** sau **până la apariția toxicității inacceptabile** sau **pentru o durată de până la un an**.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

##### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

##### **Grupe speciale de pacienți**

###### **Insuficiență renală**

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

###### **Insuficiență hepatică**

*Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.*

#### ***V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):***

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*
- Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.*
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant*

#### ***VI. Criterii de întrerupere a tratamentului***

- Progresia obiectivă a bolii (examine imagistice și clinice) în **absența beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)** - pot exista excepții de la aceasta regula, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*
- Tratamentul cu intenție de adjuvanță (**indicația 2**) se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau a toxicității 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 adulți.*

*Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică pentru pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.*

### **3. CARCINOAME UROTELIALE ( fac obiectul unui contract cost volum)**

#### ***I. Indicații***

*1. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.*

*2. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score)  $\geq 10$ .*

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

## **II. Criterii de includere**

### **Pentru indicația 1:**

- *Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și tratat anterior pentru această indicație cu un regim pe bază de săruri de platină.*
- *Sunt eligibili pacienți care beneficiază/au beneficiat de chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă cu un regim pe bază de săruri de platină și care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.*

### **Pentru indicația 2:**

- *Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și netratat anterior pentru această indicație și care nu sunt eligibili pentru chimioterapie pe bază de cisplatin.*
- *Tumoră urotelială local avansată, nerezecabilă sau metastatică ce exprimă PD-L1 cu un CPS  $\geq 10$ .*

### **Pentru ambele indicații:**

- *Adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani.*
- *Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.*
- *Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală.*
- *Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).*
- *Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab).*

## **III. Criterii de excludere**

- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*
- *Sarcină.*
- *Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*
- *PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score)  $< 10$  pentru indicația prevăzută la pct. 2.*

*În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG  $> 2$ , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

## **IV. Tratament**

### **Evaluare pre-terapeutică:**

- *Confirmarea histologică a diagnosticului.*
- *Evaluare clinică și imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecțiunii).*

- Evaluarea criteriilor de inegibilitate pentru tratamentul cu cisplatin (**indicația 2**) - evaluare clinică și paraclinică pentru contraindicațiile menționate în RCP-ul produsului cisplatin.
- Expresia PD-L1 cu un CPS  $\geq 10$  (**indicația 2**).
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de co-morbiditățile existente).

#### **Doza:**

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/înfirmarea progresiei bolii.

#### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

##### **Insuficiența renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

##### **Insuficiența hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la 8 - 16 săptămâni și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

#### **VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**



- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

- *Decizia medicului sau a pacientului.*

### **VIII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

### **4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC) (face obiectul unui contract cost volum)**

#### **I. Indicații**

*Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puțin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.*

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

#### **II. Criterii de includere în tratament**

- vârsta peste 3 ani
- pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar:
  - *la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat sau*
  - *care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puțin două linii de tratament anterioare*

#### **III. Criterii de excludere:**

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*

#### **IV. Tratament:**

*Tratamentul cu pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.*

#### **Doza recomandată**

##### **a) Pacienți adulți**

- *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 și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste**
- *2 mg/kg greutate corporală (GC) (până 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 și administrarea se vor face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

#### **Durata tratamentului**

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

#### **Modificarea dozei**

o NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

o poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

**Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab**

| <b>Reacții adverse mediate imun</b> | <b>Severitate</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Modificarea tratamentului</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pneumonită</i>                   | <i>Gradul 2</i>                                                                                                                                                                                                                                      | <i>Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                     | <i>Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2</i>                                                                                                                                                                                                     | <i>Se întrerupe definitiv tratamentul</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Colită</i>                       | <i>Gradele 2 sau 3</i>                                                                                                                                                                                                                               | <i>Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                     | <i>Gradul 4 sau recurență de gradul 3</i>                                                                                                                                                                                                            | <i>Se întrerupe definitiv tratamentul</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Nefrită</i>                      | <i>Gradul 2 cu valori creatinina &gt; 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)</i>                                                                                                                                           | <i>Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                     | <i>Gradul ≥ 3 cu valori creatinina &gt; 3 ori LSVN</i>                                                                                                                                                                                               | <i>Se întrerupe definitiv tratamentul</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Endocrinopatii</i>               | <i>Insuficiență suprarenală grad 2<br/>Hipofizită</i>                                                                                                                                                                                                | <i>Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                     | <i>Insuficiență suprarenală grad 3 sau 4<br/>Hipofizită simptomatică<br/>Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză &gt; 250 mg/dl sau &gt; 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză<br/>Hipertiroidism de grad ≥ 3</i> | <i>Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*<br/>Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție 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.</i> |
|                                     | <i>Hipotiroidism</i>                                                                                                                                                                                                                                 | <i>Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Hepatită</i>                     | <i>Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) &gt; 3 până la de 5</i>                                                                                                                                | <i>Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |
|                                                    | Gradul $\geq 3$ 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 creșteri de gradul 2 ale valorilor inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT $\geq 50\%$ și durată $\geq 1$ săptămână                                    | Se întrerupe definitiv tratamentul                                                                                                                                  |
| Reacții cutanate                                   | Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate                                                                                                                    | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*                                                                             |
|                                                    | Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate                                                                                                                                                                            | Se întrerupe definitiv tratamentul                                                                                                                                  |
| Alte reacții adverse mediate imun                  | În funcție de severitatea și tipul reacției (gradul 2 sau gradul 3)<br>Miocardită gradele 3 sau 4<br>Encefalită gradele 3 sau 4<br>Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4<br>Gradul 4 sau recurență de gradul 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1*<br>Se întrerupe definitiv tratamentul<br>Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Reacții 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 Național 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  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicității hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

## V. Monitorizarea tratamentului

• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

- o Examen clinic
- o Hemoleucograma
- o Examine biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni



o Examenе imagistice

• În timpul și după terminarea tratamentului:

o Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu deoarece o reacție adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât și după ultima doză de pembrolizumab.

o Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

## **VI. Reacții adverse**

### **Reacții adverse mediate imun**

- majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere

- pot apărea simultan reacții adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem

- în cazul suspicionării unor reacții adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

- în funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- după ameliorarea până la gradul  $\leq 1$ , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.

- la pacienți ale căror reacții 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 reacția adversă rămâne la gradul  $\leq 1$  și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.

- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

#### • Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.

Pentru evenimente de gradul  $\geq 2$  trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială 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 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

#### • Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul  $\geq 2$  trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

#### • Hepatită mediată imun

*Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice și a simptomelor de hepatită (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică)*

*Trebuie excluse alte cauze.*

*Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5-1 mg/kg/zi ( pentru evenimente de gradul 2) și 1 - 2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad  $\geq 3$ ) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.*

- Nefrită mediată imun

*Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.*

*Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad  $\geq 2$  (doză inițială de 1 - 2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și 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 insuficiență suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism.*

*În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung.*

- *insuficiență suprarenală (primară și secundară); hipofizită*

*Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze.*

*Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi și, în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.*

*În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.*

*Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței 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.*

*Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.*

- *diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică*

*Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și 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  $\geq 3$  sau cu cetoacidoză, până la obținerea controlului metabolic.*

- *tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită*

*Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.*

*Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene și a semnelor și simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în orice moment în funcție de evoluția clinică).*

*Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.*

*Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.*

*În cazurile de hipertiroidism de gradul  $\geq 3$  administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad  $\leq 1$ .*

*Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.*

*Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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.*

#### **Reacții adverse cutanate mediate imun**

*Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.*

*În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul  $\leq 1$  sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 și trebuie administrați corticosteroizi.*

*În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.*

*În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.*

*Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacție adversă cutanată severă sau amenințătoare de viață cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.*

**Alte reacții adverse mediate imun:** *uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză și encefalită.*

*În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.*

*Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă se ameliorează la gradul  $\leq 1$  și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.*

*Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun.*

*În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.*

#### **Reacții adverse legate de transplant**

##### **Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)**

###### **a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab**

*Cazuri de boală grea contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții 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 potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.*

**b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab**

*La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.*

*Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.*

*La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.*

*- Pentru subiecții cu LHC recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.*

*După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.*

**Reacții legate de administrarea perfuziei.**

*La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate și anafilaxie.*

*În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.*

*Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.*

**VII. Atenționări și precauții**

• Trebuie evitată utilizarea de **corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare** înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab.

*Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.*

*De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.*

• **Femeile cu potențial fertil** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

• **Sarcina.** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

• **Alăptarea.** Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

*Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

• **Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.**

*Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.*

## VIII. Prescriptori

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

### **5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI (face obiectul unui contract cost volum)**

#### **I. Indicație**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, Combined positive score)  $\geq 1$ .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, etc) se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic histopatologic de **carcinom scuamos**, cu **localizare în sfera ORL** (cap și gât), **recurent/metastazat**, netratat anterior pentru această indicație (**linia 1 pentru boala metastazată sau pentru boala recurentă după terapie multi-modală inițială** - chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).
- Expresie tumorală **PD-L1** cu un **CPS  $\geq 1$** .
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

#### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- **În cazul următoarelor situații:** metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG  $> 2$ , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei (sunt permise excepții justificate).
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant



#### **Doza:**

**Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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 durată de 30 minute. Protocoalele de chimioterapie asociate - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) sunt cele standard (ca doze și ritm de administrare).**

Pembrolizumab va fi administrat până la **progresia bolii** sau până la **apariția toxicității inacceptabile**. Sau observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

#### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab **poate fi amânată** și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab **poate fi reluată** în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv** în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

##### **Insuficiență renală**

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

##### **Insuficiență hepatică**

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații 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 reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice și clinice) în **absența beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție,

având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- **Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3) cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la aceasta regula, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.**

- **Decizia medicului sau a pacientului**

## **VII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală."*

### **6. CANCER COLORECTAL (face obiectul unui contract cost volum)**

#### **I. Indicații**

1. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient) - ca tratament de primă linie.

2. Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal nerezecabil sau metastatic, care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient), după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidine.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere**

##### **Indicația 1:**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR care nu au primit tratament pentru boală metastatică
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în decurs de peste 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

##### **Indicația 2:**

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Pacienți cu diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal nerezecabil sau metastazat MSIH/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

### **III. Criterii de excludere**

- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*

- *Sarcină.*

- *Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

- *Absența MSI-h sau dMMR.*

*În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

### **IV. Tratament**

#### **Evaluare pre-terapeutică:**

- *Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului metastatic al cancerului colorectal.*

- *Determinarea instabilității microsatelitare înalte/a deficienței de reparare a nepotrivirii ADN-ului.*

- *Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).*

#### **Doza:**

*Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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 durată de 30 minute.*

*Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

#### **Modificarea dozei:**

- *Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.*

- *În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.*

- *Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.*

- *Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.*



*Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.*

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### *Insuficiența renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.*

##### *Insuficiența hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.*

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- *Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*
- *Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.*
- *Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.*

#### **VI. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*
- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*
- *Decizia medicului sau a pacientului.*

#### **VIII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

### **7. CANCER DE COL UTERIN (CERVICAL) (face obiectul unui contract cost volum)**

#### **I. Indicații**

*În asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PDL1 cu un CPS  $\geq 1$ .*

*Pembrolizumab reprezintă o terapie de linia I, în asociere cu cisplatin/carboplatin și paclitaxel, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul acestei populații de pacienți.*

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 127 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

## **II. Criterii de includere**

- *Adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani.*
- *Cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic, cu histologie de carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom sau carcinom adenoscuamos, cu tumori care exprimă PD-L1 cu un CPS  $\geq 1$ , efectuat printr-o testare validată.*
- *Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.*
- *Paciente care nu au fost tratate cu chimioterapie, cu excepția cazului în care chimioterapia a fost utilizată concomitent ca agent radio-sensibilizant.*
- *Paciente la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.*

## **III. Criterii de exclude**

- *Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.*
- *Testarea PD-L1 cu un CPS  $< 1$ .*
- *Sarcina.*
- *Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

*În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG  $> 2$ , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.*

## **IV. Tratament**

### **Evaluare pre-terapeutică:**

- *Evaluare clinică și imagistică.*
- *Confirmarea histologică a diagnosticului.*
- *Testarea PD-L1 cu un CPS  $\geq 1$ .*
- *Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).*

### **Doza:**

*Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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 durată de 30 minute.*

*Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în*

primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/înfirmarea progresiei bolii.

#### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă..

##### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

#### **VI. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere

obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*
- *Decizia medicului sau a pacientului.*

### **VIII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

## **8. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (TNBC, triple-negative breast cancer) (face obiectul unui contract cost volum)**

### **I. Indicații**

*1. În asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.*

*2. În asociere cu chimioterapie (taxani - paclitaxel sau nab-paclitaxel) pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PDL1 cu un CPS  $\geq 10$  și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică.*

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### **II. Criterii de includere:**

- *Adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani.*
- *Ca tratament neoadjuvant/adjuvant: pacienți adulți cu cancer mamar triplu negativ local avansat, inflamator sau în stadiul incipient, cu risc crescut de recurență definit prin - dimensiunea tumorii  $> 1$  cm, dar  $\leq 2$  cm în diametru cu afectare ganglionară sau dimensiunea tumorii  $> 2$  cm în diametru, indiferent de afectarea ganglionară și independent de expresia tumorală PD-L1.*
- *Ca tratament în asociere cu chimioterapie - pacienți cu cancer mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, ce exprimă PD-L1 cu un CPS  $\geq 10$  și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică (prima linie).*
- *Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.*
- *Status triplu negativ - receptori hormonal negativi și HER2 negativ - IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-.*
- *Pacienții la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru indicațiile de la pct. 1 sau 2, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.*

### **III. Criterii de excludere**

- *Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți.*
- *Sarcina.*
- *PD-L1 cu un CPS  $< 10$  pentru indicația 2.*

- *Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

*În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- *Evaluare clinică și imagistică.*
- *Confirmarea histologică a diagnosticului.*
- *Testarea PD-L1 pentru indicația 2.*
- *Testarea HR și HER2 pentru ambele indicații.*
- *Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).*

##### **Doza:**

*Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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 durată de 30 minute.*

*Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile pentru tratamentul de primă linie în asociere cu chimioterapie. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

*Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al TNBC, pacienții trebuie tratați cu pembrolizumab neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 8 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 4 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni, sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie pentru o perioadă de 9 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 5 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile..*

*Pacienților care prezintă progresia bolii, care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau care prezintă toxicități inacceptabile legate de administrarea pembrolizumab ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, NU trebuie să li se administreze pembrolizumab în monoterapie ca tratament adjuvant.*

##### **Modificarea dozei:**

- *Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.*



- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

*Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la 8 - 16 săptămâni și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv un consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

#### **VI. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului.

## **VIII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

### **9. CARCINOM RENAL (RCC, renal cell carcinoma) (face obiectul unui contract cost volum)**

#### **I. Indicații**

*Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice.*

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

#### **II. Criterii de includere**

- Adulți cu vârsta de 18 ani și peste.*
- carcinom renal, confirmat histologic cu componentă de celule clare, cu sau fără caracteristici sarcomatoide, cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice.*
  - Riscul de recurență crescut este definit ca risc intermediar-ridicat sau ridicat, sau ca stadiul M1 fără semne de boală (FSB):*
    - Categoria de risc intermediar-ridicat a inclus: pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide; pT3, orice grad, fără afectare ganglionară (N0) sau metastaze la distanță (M0);*
    - Categoria de risc ridicat a inclus: pT4, orice grad, N0 și M0; orice pT, orice grad, cu afectare ganglionară și M0.*
    - Categoria M1 FSB a inclus pacienți cu boală metastatică la care s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.*
  - Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.*
  - Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru această indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab) pot beneficia de continuarea tratamentului.*

#### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*
- Sarcină.*
- Pacienții care nu se încadrează în categoriile de recurență crescut după nefrectomie, sau la care nu s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice.*
  - Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

*În cazul următoarelor situații: status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
- Confirmarea postoperatorie și histologică pentru determinarea riscului de recurență a bolii.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

##### **Doza:**

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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.

Pentru tratamentul adjuvant al RCC, pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un (1) an.

##### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

##### **Grupe speciale de pacienți**

###### **Insuficiența renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

###### **Insuficiența hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

#### **VI. Efecte secundare**



## **Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**

### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

- *Decizia medicului sau a pacientului.*

### **VIII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

## **10. CARCINOM ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)**

### **I. Indicații**

1. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score)  $\geq 10$ .

2. Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS  $\geq 10$ .

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### **II. Criterii de includere**

- *Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.*
- *Pentru indicația 1 -carcinom esofagian (scuamos și adenocarcinom) local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS  $\geq 10$ .*
- *Pentru indicația 2 -adenocarcinom a joncțiunii gastro-esofagiene, HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS  $\geq 10$ .*
- *Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).*
- *Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.*
- *Pacienți la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru oricare din aceste indicații, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.*

### **III. Criterii de excludere**

- Pentru indicația 1 - expresie PD-L1 cu un CPS < 10.
- Pentru indicația 2 - expresie PD-L1 cu un CPS < 10 sau HER2-pozitiv.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.

• *Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

*În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

### **IV. Tratament**

#### **Evaluare pre-terapeutică:**

- *Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului esofagian sau de joncțiune gastro-esofagiană (E).*
- *Confirmarea histologică a diagnosticului.*
- *Determinarea expresiei PD-L1 pentru ambele indicații*
- *Determinarea expresiei HER2 pentru Indicația 2.*
- *Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).*

#### **Doza:**

*Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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 durată de 30 minute.*

*Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.*

#### **Modificarea dozei:**

- *Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.*
- *În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.*
- *Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.*

- *Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.*

*Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.*

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### *Insuficiența renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.*

##### *Insuficiența hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.*

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- *Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*
- *Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.*
- *Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.*

#### **VI. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*
- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*
- *Decizia medicului sau a pacientului.*

#### **VII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

## **11. CARCINOM GASTRIC ȘI JONCTIUNE GASTRO-ESOFAGIANĂ (face obiectul unui contract cost volum)**

### **I. Indicație**

*Pembrolizumab este indicat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene HER2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score)  $\geq 10$*

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### **II. Criterii de includere**

- *Adulți cu vârsta de 18 ani sau peste.*
- *Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic și clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS  $\geq 10$ .*
- *Sunt eligibili și pacienții care au recidivat la peste 6 luni de la încheierea tratamentului neoadjuvant/adjuvant.*
- *Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.*
- *Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).*

*Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.*

### **III. Criterii de excludere**

- *Carcinom scuamos sau nediferențiat.*
- *Expresie PD-L1 cu un CPS  $< 10$ .*
- *HER2 pozitiv.*
- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*
- *Sarcină.*
- *Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.*

*În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG  $> 2$ , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.*

### **IV. Tratament**

#### **Evaluare pre-terapeutică:**

- *Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului gastric sau de joncțiune gastro-esofagiană.*
- *Confirmarea histologică a diagnosticului.*

- *Determinarea expresiei PD-L1.*
- *Determinarea expresiei HER2.*
- *Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).*

#### **Doza:**

*Doza recomandată de pembrolizumab la adulți 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 durată de 30 minute.*

*Durata tratamentului cu săruri de platină poate fi limitată la 6 cicluri. Pembrolizumab se administrează înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.*

*Tratamentul cu pembrolizumab și chimioterapie continuă până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/înfirmarea progresiei bolii.*

*Atunci când pembrolizumab este administrat în asociere cu chimioterapia, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat, înainte de inițierea tratamentului.*

#### **Modificarea dozei:**

- *Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.*
- *În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.*
- *Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.*
- *Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.*

*Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție 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. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.*

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### **Insuficiența renală**

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.*

##### **Insuficiența hepatică**

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.*

## **V. Monitorizarea tratamentului**



- *Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).*
- *Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.*
- *Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.*

## **VI. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar**

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*
- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*
- *Decizia medicului sau a pacientului.*

## **VII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 149 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM**

### **I. INDICAȚIE: LEUCEMIE ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ (LAL) - în monoterapie**

### **II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- *Copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.*
- *Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare*
- *Pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, CD19 pozitivă. Pacienții cu LLA cu precursor de celulă B și cu cromozom Philadelphia pozitiv trebuie să fi înregistrat un eșec la tratamentul cu cel puțin 2 inhibitori de tirozin-kinază (ITK) și să nu aibă opțiuni alternative de tratament*
- *Pacienți adulți 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%*

*- Pacienți adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă nou diagnosticată, în cursul terapiei de consolidare*

### **III. CONTRAINDICAȚII:**

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

### **IV. TRATAMENT**

*- Tratamentul se inițiază sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice*

*- La inițierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 9 zile în cazul ciclului 1 și pentru cel puțin primele 2 zile din ciclul al 2-lea*

*- La inițierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 3 zile în cazul ciclului 1 și primele 2 zile ale ciclurilor următoare*

*- Pentru pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puțin în primele 3 zile ale ciclului.*

*- La pacienții cu antecedente/prezența 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 stabilește pe baza toleranței din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudență deoarece s-au înregistrat cazuri de apariție tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu*

*- Pentru toate ciclurile subsecvente la inițiere și reinițiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experiență/spitalizare*

*- Pentru tratamentul LLA cu precursor de celulă B, în faza de consolidare, se recomandă internarea cel puțin pentru primele 3 zile ale primului ciclu și primele 2 zile ale celui de-al doilea ciclu.*

#### **Doze și mod de administrare:**

- LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată*

*- Pacienții 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)*

*- Pacienții care au obținut 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):  $\leq 5\%$  blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărătorilor sanguine (Trombocite  $> 100.000/\text{mmc}$  și neutrofile  $> 1.000/\text{mmc}$ )*

*o RCh\* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială):  $\leq 5\%$  blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărătorilor sanguine (Trombocite  $> 50.000/\text{mmc}$  și neutrofile  $> 500/\text{mmc}$ )*

*- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului*

*Doza recomandată este în funcție 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 <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi) | 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi) |                                    | 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 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.
- 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
  - Pacienții trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până 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 pacienților răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului și a riscurilor potențiale asociate.

Doza recomandată (la pacienții cu o greutate corporală de minim 45 kg) este în funcție de greutatea pacientului:

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Ciclul(ri) de tratament     |                                    |
| Inducție 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
  - Pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomab după inducție și 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 pacienților mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă) | Greutatea pacienților mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC) |
| Zilele 1 - 28           | 28 mcg/zi                                                        | 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi (a nu se depăși 28 mcg/zi)        |



• **Premedicație și medicație adjuvantă:**

- La adulți LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea inițierii fiecărui ciclu terapeutic

- La copii și adolescenți: 10 mg/m<sup>2</sup> dexametazonă (a nu se depăși 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m<sup>2</sup> dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).

- La adulți 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 inițierea 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 și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

• **Tratamentul pre-faza** pentru pacienții cu masă tumorală mare (blaști leucemici  $\geq 50$  în măduva osoasă sau  $> 15.000/\text{mmc}$  în sângele periferic):

- Dexametazonă (a nu se depăși 24 mg/zi)

• **Ajustarea dozelor**

- Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.

- Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și 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 blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabel)

| Toxicitate                                                       | Grad*)    | Recomandare pentru pacienți cu greutatea $\geq 45$ kg                                                                                                                                                  | Recomandare pentru pacienți cu greutatea $< 45$ kg                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sindromul de eliberare de citokine<br>Sindromul de liză tumorală | Grad 3    | Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare                                                           | Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare                                                      |
|                                                                  | 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 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Pentru reinițiere, se | Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Dacă toxicitatea |

|                                                                        |        |                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        |        | <i>administrează premedicație cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile.<br/>Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul</i> | <i>apare la 5 mcg/m<sup>2</sup>/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul</i>                                                  |
|                                                                        | Grad 4 | <i>Se întrerupe permanent tratamentul</i>                                                                                                                                                                                                      | <i>Se întrerupe permanent tratamentul</i>                                                                                                                                               |
| Creșterea                                                              | Grad 3 | <i>Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe</i>                                                                                                                                                                                                | <i>Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe</i>                                                                                                                                         |
| valorilor                                                              |        | <i>tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1</i>                                                                                                                                                                                            | <i>tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1</i>                                                                                                                                     |
| enzimelor                                                              |        | <i>(ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi.</i>                                                                                                                                                                                                    | <i>Se (ușor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m<sup>2</sup>/zi. Se</i>                                                                                                                         |
| hepatice                                                               |        | <i>escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.</i>                                                                                                                                                                       | <i>escaladează la 15 mcg/m<sup>2</sup>/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.</i>                                                                                                  |
|                                                                        | Grad 4 | <i>Se întrerupe permanent tratamentul.</i>                                                                                                                                                                                                     | <i>Se întrerupe permanent tratamentul.</i>                                                                                                                                              |
| Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant) | Grad 3 | <i>Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi.<br/>Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.</i>                                                                    | <i>Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor, apoi se reîncepe cu 5 mcg/m<sup>2</sup>/zi; se escaladează la 15 mcg/m<sup>2</sup>/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.</i> |
|                                                                        | Grad 4 | <i>Se întrerupe permanent tratamentul</i>                                                                                                                                                                                                      | <i>Se întrerupe permanent tratamentul</i>                                                                                                                                               |

*\*) Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.*

*Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului.*

**• Mod de administrare:**

*- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.*

*- Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor 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 până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conțină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.*

*- Doza terapeutică la adulți de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m<sup>2</sup>/zi sau 15 mcg/m<sup>2</sup>/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 250 ml de soluție 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*

**LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă**

*Pacienților trebuie să li se administreze 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare cu BLINATUMOMABUM. Un singur ciclu de*

tratament de inducție sau consolidare cu BLINATUMOMABUM constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament (total 42 zile)

#### **LLA cu precursor de celulă B în faza de consolidare**

BLINATUMOMABUM se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză constantă utilizându-se o pompă de perfuzie. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie intravenoasă continuă urmată de 14 zile (2 săptămâni) fără tratament. Pacienții pot urma până la 4 cicluri de tratament de consolidare cu BLINATUMOMABUM. Vezi tabelul de mai jos pentru doza zilnică recomandată în funcție de greutatea corporală pentru adulți. La pacienții cu o greutate corporală mai mare de sau egală cu 45 kg se administrează o doză fixă, iar la pacienții care au o greutate corporală mai mică de 45 kg, doza este calculată folosind suprafața corporală a pacientului (SC).

#### **Dozele de BLINATUMOMABUM recomandate pentru LLA cu precursor de celulă B la adulți în faza de consolidare**

| Greutate corporală                      | Cicluri de consolidare (Ciclurile 1 - 4)                                |                                    |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                         | Zilele 1 - 28                                                           | Zilele 29 - 42                     |
| Mai mare sau egală cu 45 kg (doză fixă) | 28 mcg/zi                                                               | Interval de 14 zile fără tratament |
| Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)   | 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi<br>(a nu se depăși 28 mcg/m <sup>2</sup> /zi) | Interval de 14 zile fără tratament |

#### **V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII**

- Evenimente neurologice

- au fost observate după inițierea administrării: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiență, confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, etc.

- timpul median de apariție a fost de 9 zile de la inițierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile

- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului

- rata mai mare de apariție la vârstnici

- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului și monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariției unor semne sau simptome neurologice

- Infecții.

- La pacienții cărora li s-a administrat blinatomomab, s-au observat infecții grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecții oportuniste și infecții la nivelul locului de cateter) unele letale; incidența mai mare la pacienții cu status de performanță ECOG  $\geq 2$ .

- Monitorizarea atentă și tratament prompt

- Sindromul de eliberare de citokine

- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de citokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinei totale, greață

- Timpul mediu de debut a fost de 2 zile

- Monitorizare atentă

- Reacțiile de perfuzie

- În general rapide, apărând în 48 ore după inițierea perfuziei

- Unii - apariție întârziată sau în ciclurile ulterioare

- Monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și al doilea ciclu de tratament

- *Sindromul de liză tumorală*
- *Poate fi amenințător de viață*
- *Măsurile profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie*
- *Imunizări*
- *Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după primul ciclu de tratament*
- *Datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru scăderea numărului de celule B și 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:**

*Inițierea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea hematologie.*

*Continuarea tratamentului la adulți se face de către medicul hematolog.*

*Inițierea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.*

*Continuarea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM**

### **I. Indicații:**

#### **A. Cancer gastric**

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat

#### **B. Cancer hepatocelular**

În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfa-fetoproteinei serice (AFP)  $\geq 400$  ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib.

#### **C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutații activatoare EGFR**

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

#### **D. Cancer pulmonar fără celule mici**

Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți 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 afecțiunii:** neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fără celule mici metastatic care prezintă mutații 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. Pacienți cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și/sau fluoropirimidină
2. Pacienți cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfa-fetoproteinei serice (AFP)  $\geq 400$  ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib
3. Pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul metastatic care prezintă mutații EGFR
4. Pacienți 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 și mod de administrare**

##### **A. Cancer gastric**

##### **Tratament de linia a II-a în combinație cu paclitaxel**

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m<sup>2</sup> administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienților trebuie să li se efectueze hemograma completă și biochimia sangvină în vederea evaluării funcției 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 premedicație cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicația trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă un pacient prezintă o a doua reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicație cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol și 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. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică  $\geq 400$  ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

**C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutații activatoare EGFR**

Tratament de linia I în combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza și 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 combinație 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 substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

|                                                                 | <b>Criterii</b>                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutrofile                                                      | <b>Ziua 1:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/L$<br><b>Zilele 8 și 15:</b> $\geq 1,0 \times 10^9/L$                                 |
| Trombocite                                                      | <b>Ziua 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$<br><b>Zilele 8 și 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/L$                                  |
| Bilirubină                                                      | $\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)                                                             |
| Aspartataminotransferaza (AST)/<br>Alaninaminotransferaza (ALT) | <b>Fără metastaze hepatice:</b> $ALT/AST \leq 3 \times LSVN$<br><b>Cu metastaze hepatice:</b> $ALT/AST \leq 5 \times LSVN$ |

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Pentru administrarea în combinație cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel

|            | <b>Criterii</b>                                                |
|------------|----------------------------------------------------------------|
| Neutrofile | <b>Ziua 1:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/L$                        |
| Trombocite | <b>Ziua 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$                        |
| Bilirubină | $\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) |

|                                                                 |                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aspartataminotransferaza (AST)/<br>Alaninaminotransferaza (ALT) | <b>Fără metastaze hepatice:</b> ALT/AST $\leq 3 \times$ LSVN<br><b>Cu metastaze hepatice:</b> ALT/AST $\leq 5 \times$ LSVN |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Modificarea dozelor:

1. Reacții asociate administrării în perfuzie: În cazul reacțiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%

2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB și tratată în funcție de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obținerea controlului medicamentos al TA

3. Proteinurie: Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este  $\geq 2+$  la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este  $\geq 2$  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  $\geq 2$  g/24 de ore (vezi tabelul)

| Doza inițială 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 situații: 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 condiții de siguranță cu terapie antihipertensivă la pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4 dacă apar fistule spontane dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4 progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicații 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 poziției nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

### **I. INDICAȚII:**

- *Mielomul Multiplu (MM)*
- *Amiloidoza cu lanțuri uşoare (AL)*

### **II. CRITERII DE INCLUDERE**

#### **A. MIELOM MULTIPLU (MM)**



- În monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.

- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- În asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament - doar DARATUMUMABUM s.c.

- În asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- În asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat.

- În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- În combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

#### **B. AMILOIDOZA CU LANȚURI UȘOARE (AL)**

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată - doar DARATUMUMABUM S.C.

### **II. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea.
- infecția activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

### **III. TRATAMENT**

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluție perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, 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%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumab, soluție injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate și trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, 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) și doza adecvată, conform prescripției.



*Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează daratumumab intravenos, soluția injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată*

*Înainte de inițierea tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB.*

*La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecționist specializat în tratamentul infecției cu VHB. Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecționist.*

**Doza recomandată este de:**

*a. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă*

*b. 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată pe durata a aprox. 3 - 5 minute*

**Scheme de administrare:**

**MIELOM MULTIPLU**

**1. Mielom multiplu nou diagnosticat**

**A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison** (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) **pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)**

| <b>Săptămâni</b>                                        | <b>Schemă</b>                                    |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Săptămânile 1 - 6                                       | săptămânal (6 doze în total)                     |
| Săptămânile 7 - 54 <sup>a</sup> )                       | la interval de trei săptămâni (16 doze în total) |
| Din săptămâna 55 până la progresia bolii <sup>b</sup> ) | la interval de patru săptămâni                   |

<sup>a</sup>) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.

<sup>b</sup>) 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 și 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

**Melfalan** 9 mg/m<sup>2</sup> și prednison 60 mg/m<sup>2</sup> se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Cicurile 1 - 9).

**B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă** (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) **pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

| <b>Etapă de tratament</b>                        | <b>Săptămâni</b>                  | <b>Schemă</b>                                   |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| Inducție                                         | Săptămânile 1 - 8                 | săptămânal (8 doze în total)                    |
|                                                  | Săptămânile 9 - 16 <sup>a</sup> ) | la interval de două săptămâni (4 doze în total) |
| Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS |                                   |                                                 |
| Consolidare                                      | Săptămânile 1 - 8 <sup>b</sup> )  | la interval de două săptămâni                   |

<sup>a</sup>) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

<sup>b</sup>) 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 injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durată de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1 - 4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4.

**Talidomida** se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib.

**Dexametazona** (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1 - 2 și 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 și 6

**C. Daratumumab în asociere cu lenalidomida și dexametazonă** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru **pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

| <b>Săptămâni</b>                                       | <b>Schemă</b>                                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Săptămânile 1 - 8                                      | săptămânal (8 doze în total)                    |
| Săptămânile 9 - 24 <sup>a)</sup>                       | la interval de două săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>b)</sup> | la interval de patru săptămâni                  |

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

<sup>b)</sup> 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 injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârstă >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

**D. Daratumumab în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă** (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul **pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)**

| <b>Etapă de tratament</b>                        | <b>Săptămâni</b>                                       | <b>Schemă</b>                                   |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Inducție                                         | Săptămânile 1 - 8                                      | săptămânal (8 doze în total)                    |
|                                                  | Săptămânile 9 - 16 <sup>a)</sup>                       | la interval de două săptămâni (4 doze în total) |
| Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS |                                                        |                                                 |
| Consolidare                                      | Săptămânile 17 - 24 <sup>b)</sup>                      | la interval de două săptămâni (4 doze în total) |
| Întreținere                                      | Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>c)</sup> | la interval de patru săptămâni                  |

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.

<sup>b)</sup> Săptămâna 17 corespunde cu reluarea tratamentului în urma recuperării după TACS.

<sup>c)</sup> Tratamentul cu DARZALEX poate fi întrerupt pentru pacienții care au obținut o rată negativă a BMR care este menținută timp de 12 luni și care au fost tratați cu tratament de întreținere timp de cel puțin 24 de luni

**Bortezomib** administrat sub formă de injecție subcutanată (SC) în doză de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate 1 - 6, de 28 de zile (4 săptămâni).

**Lenalidomida** administrată pe cale orală în doză de 25 mg pe zi, în zilele 1 - 21 pe durata ciclurilor 1 - 6. Pentru întreținere (ciclurile 7+), pacienților li s-a administrat lenalidomidă în doză de 10 mg zilnic în zilele 1 - 28 (continuu) din fiecare ciclu, până la progresia documentată a bolii sau atingerea unei toxicități inacceptabile

**Dexametazona** trebuie administrată în doză de 40 mg în zilele 1 - 4 și 9 - 12 din fiecare ciclu de 28 de zile, în timpul inducției și al consolidării (ciclurile 1 - 6).

**E. Daratumumab în asociere cu bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă** (regimuri de tratament cu cicluri de 3 săptămâni) pentru tratamentul **pacienților nou diagnosticați și care nu sunt eligibili pentru TACS**

| <b>Săptămâni</b>                                       | <b>Schemă</b>                                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Săptămânile 1 - 6                                      | săptămânal (6 doze în total)                    |
| Săptămânile 7 - 24 <sup>a)</sup>                       | la interval de trei săptămâni (6 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>b)</sup> | la interval de patru săptămâni                  |

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de 3 săptămâni se administrează în săptămâna 7.

<sup>b)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25.

**Bortezomib** se administrează prin injecție subcutanată, în doză de 1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe săptămână (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile repetate, 1 - 8, cu durată de 21 de zile (3 săptămâni).

**Lenalidomida** a fost administrată pe cale orală, în doză de 25 mg, zilnic, în zilele 1 - 14 în timpul ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 - 21 în timpul ciclului 9 și următoarele.

**Dexametazona** trebuie administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 din fiecare ciclu de 21 de zile din cadrul ciclurilor 1 - 8. Pentru pacienții cu vârsta >75 de ani sau subponderali (IMC <18,5), dexametazona poate fi administrată în doză de 20 mg în zilele 1, 4, 8 și 11

## **2. Mielom multiplu recidivant/refractor**

**A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

| <b>Săptămâni</b>                                       | <b>Schemă</b>                                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Săptămânile 1 - 8                                      | săptămânal (8 doze în total)                    |
| Săptămânile 9 - 24 <sup>a)</sup>                       | la interval de două săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>b)</sup> | la interval de patru săptămâni                  |

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

<sup>b)</sup> 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 injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârstă >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

**B. Daratumumab în asociere cu pomalidomida și dexametazona** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)

| Săptămâni                                              | Schemă                                          |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Săptămânile 1 - 8                                      | săptămânal (8 doze în total)                    |
| Săptămânile 9 - 24 <sup>a)</sup>                       | la interval de doua săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>b)</sup> | la interval de patru săptămâni                  |

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

<sup>b)</sup> 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 pacienții cu vârstă >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 pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administreată 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 <sup>a)</sup>                      | la interval de trei săptămâni (5 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>b)</sup> | la interval de patru săptămâni                  |

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.

<sup>b)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

**Bortezomib** se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 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 și 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 pacienții cu vârstă >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi

#### **AMILOIDOZA CU LANȚURI UȘOARE (AL)**

Schema de administrare în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă și dexametazonă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)<sup>a)35</sup>

| Săptămâni | Schemă |
|-----------|--------|
|-----------|--------|

|                                                        |                                     |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Săptămânile 1 - 8                                      | săptămânal (8 doze în total)        |
| Săptămânile 9 - 24 <sup>a)</sup>                       | la doua săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>b)</sup> | la patru săptămâni                  |

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9

<sup>b)</sup> Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25

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.

**Bortezomib** (SC; 1,3 mg/m<sup>2</sup> de arie a suprafeței corporale), **ciclofosfamidă** (administrată oral sau IV; 300 mg/m<sup>2</sup> de arie a suprafeței corporale; doză maximă 500 mg) și **dexametazonă** (administrată oral sau IV; 40 mg sau o doză redusă de 20 mg pentru pacienții cu vârsta >70 ani sau cu un indice de masa corporală [IMC] <18,5 sau cei care au hipervolemie, diabet zaharat insuficient controlat sau intoleranță anterioară la administrarea de steroizi) **au fost administrate săptămânal în zilele 1, 8, 15 și 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 injecției, iar restul s-a administrat în următoarea zi după administrarea daratumumabum.

#### IV. Mod administrare

##### Rate de perfuzare daratumumab soluție perfuzabilă

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creșterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

|                                                                                  | Volum după diluare | Rata de perfuzare inițială (prima oră) | Creșteri ale ratei de perfuzare <sup>a)</sup> | Rata maximă de perfuzare |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|
| <b>PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1</b>                                                  |                    |                                        |                                               |                          |
| Opțiunea 1<br>(perfuzie în doză unică = 16 mg/kg)<br>săptămâna 1, ziua 1         | 1.000 ml           | 50 ml/oră                              | 50 ml/oră la fiecare oră                      | 200 ml/oră               |
| Opțiunea 2<br>(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               |
| <b>PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2</b><br>(16 mg/kg) <sup>b)</sup>                      | 500 ml             | 50 ml/oră                              | 50 ml/oră la fiecare oră                      | 200 ml/oră               |
| <b>PERFUZII ULTERIOARE</b><br>(începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg) <sup>c)</sup> | 500 ml             | 50 ml/oră                              | 50 ml/oră la fiecare oră                      | 200 ml/oră               |

<sup>a)</sup> Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie (RLP).

<sup>b)</sup> 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 și se vor urma



instrucțiunile pentru prima perfuzie.

°) Se va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror  $RLP \geq \text{Grad 1}$  la o rată de perfuzare finală  $\geq 100 \text{ ml/h}$  a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie

### **Administrare daratumumab soluție injectabilă subcutanată**

- Injectați 15 ml daratumumab soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3 - 5 minute. Nu injectați daratumumab soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.

- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta
- Daratumumab soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat
- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanat în același loc în care a fost administrat daratumumabum.

### **Premedicație și medicație adjuvantă:**

#### **a. Medicație administrată înaintea perfuziei sau injecției subcutanate.**

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecție de daratumumab:

- **Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)**

- **Monoterapie:**

- o Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.

- **Tratament asociat:**

- o Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumab.

- o Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.

- o Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează perfuzia sau injecția cu daratumumab

- o În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienții iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicație, nu trebuie administrați alți corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)

- **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).

- **Antihistaminice** (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

#### **b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.**

Medicația administrată după perfuzie sau injecție are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie (RLP) și se administrează astfel:

- **Monoterapie:**

- În prima și a doua zi după toate perfuziile sau injecțiile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

- **Tratament asociat:**

- o Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon ( $\leq 20$  mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab

- o Totuși, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare

- o Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă

- La pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori. După primele patru perfuzii sau injecții, 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.

- 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.

- 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 consecință, menținându-se intervalul de tratament.

## **V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII**

### **A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)**

#### **a) concentrat pentru soluție perfuzabilă**

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.

- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.

- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:

- o înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.

- o în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat și 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:

- **Grad 1 - 2** (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției 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, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.

- **Gradul 3** (severe): După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă

*pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.*

- **Gradul 4 (cu potențial letal):** *Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.*

#### **b) soluție injectabilă subcutanată**

- *Majoritatea RLP s-au produs după prima injecție și au fost de gradul 1 - 2. RLP la injecții ulterioare s-au constatat la mai puțin de 1% dintre pacienți*
- *Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecției cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 și 83 ore).*
- *Semnele și simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată și pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. Au apărut și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie*
- *Înainte de tratamentul, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi și să li se ofere monitorizare și consiliere privind RLP, în special în timpul și după prima și a doua injecție*
- *Dacă apare o reacție anafilactică sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie inițiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgență. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat și definitiv*

*Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecția 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 infecție.*

#### **C. Interferența 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 și a Rh-ului.*

*Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul și fenotipul înainte de începerea tratamentului cu daratumumab.*

*În cazul unei transfuzii planificate trebuie înștiințat centrul de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice.*

*Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate.*

#### **D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet**

*Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1κappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât și prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom cu proteină IgG kappa.*

#### **E. Femeile cu potențial fertil/Contracepția**

*Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.*

#### **F. Sarcina**



Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

#### **G. Alăptarea**

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

### **VI. REACȚII ADVERSE**

- **Infecții:** pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- **Tulburări hematologice și limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- **Tulburări cardiace:** fibrilație atrială
- **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greață; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacții legate de perfuzie**

### **VII. CONTRAINDICAȚII**

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți.
- Contraindicații conform RCP ciclofosfamidă (în cazul indicației AL):
  - o hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
  - o infecții acute
  - o aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
  - o infecție a tractului urinar
  - o toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
  - o obstrucție a debitului urinar
  - o Sarcină
  - o Alăptare
  - o Persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc
- Contraindicații legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:
- Infiltrat pulmonar acut difuz și pericardită.

### **VIII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

#### **Mielom Multiplu**

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

| Subcategorie de răspuns | Criterii de răspuns |
|-------------------------|---------------------|
|-------------------------|---------------------|

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CR molecular</b>      | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>CR imunofenotipic</b> | CR strict plus<br>Absența PC cu aberații 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>CR strict (sCR)</b>   | CR conform definiției de mai jos plus<br>Raport normal al FLC și<br>Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>CR</b>                | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>VGPR</b>              | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>PR</b>                | Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore.<br>Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ .<br>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente. |

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

### ***Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)***

Se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului la tratament, conform **Protocol de diagnostic și tratament al amiloidozei sistemice tip lanț ușor (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 pacienților lunar în primul an și atâta timp cât sunt în tratament. EFPP și dozare FLC lunar (la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriți următorii parametrii, de obicei la intervale de 3 luni:

- Troponina, NTproBNP
- Creatinina, Proteinuria/24 ore
- Teste hepatice
- ECG, Ecocardiografie

#### **Criterii validate pentru evaluarea răspunsului precoce (la 3 și 6 luni de tratament):**

##### **1. Răspuns hematologic:**

• Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice și urinare negative + lanțuri ușoare libere (FLC) normale

- *Very Good Partial Response (VGPR): dFLC < 40 mg/dl*
- *Răspuns parțial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%*
- *Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L*
- 2. *Răspuns cardiac: scăderea NTproBNP cu >30% și cu > 300 ng/L*
- 3. *Răspuns renal: reducerea proteinuriei cu > 30% (urina/24 ore)*
- 4. *Răspuns pe afectarea hepatică: reducerea fosfatazei alcaline cu >50% și/sau reducerea diametrului hepatic cu peste 2 cm*
- 5. *Răspuns pe afectarea neurologică: îmbunătățirea vitezelor de conducere (EMG)*

## **IX. PRESCRIPTORI:**

*Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialiști în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 152, cod (L01XC26): DCI INOTUZUMAB OZOGAMICIN**

### **I. Indicații:**

INOTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B, pozitive pentru CD22.
- ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.

### **II. Criterii de includere în tratament:**

- Pacienți adulți cu LAL recidivată sau refractară, cu precursori de celule B pozitive pentru CD22.
- Pacienți adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Ph+, recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un ITK să fi eșuat.

### **III. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Zaharoză, Polisorbit 80, Clorură de sodiu, Trometamină)
- Pacienți care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
- Pacienți cu boală hepatică gravă, în curs (ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

### **IV. Tratament:**

- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea terapiei pentru cancer și 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 injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.
- INOTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.
  - Pentru pacienții 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 pacienți care nu obțin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă

cu recuperare hematologică incompletă (RCi) și negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri.

- Pentru pacienții care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toți pacienții care nu obțin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul.

DOZE:

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de INOTUZUMAB OZOGAMICIN pentru toți pacienții este de **1,8 mg/m<sup>2</sup> pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) și 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>)**.

**Ciclu 1 are o durată de 3 săptămâni**, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni, dacă pacientul obține RC sau RCi și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată este de:

- **pentru pacienții care obțin o RC/RCi: 1,5 mg/m<sup>2</sup> pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) și 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>)** sau,
- **pentru pacienții care nu obțin RC/RCi: 1,8 mg/m<sup>2</sup> pe ciclu**, administrată ca **3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) și 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>)**
- Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

|                                                                                    | Ziua 1     | Ziua 8 | Ziua 15 |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------|---------|
| Schema de dozare pentru Ciclu 1                                                    |            |        |         |
| Toți pacienții:                                                                    |            |        |         |
| Doza (mg/m <sup>2</sup> )                                                          | 0,8        | 0,5    | 0,5     |
| Durata ciclului                                                                    | 21 de zile |        |         |
| Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament |            |        |         |
| Pacienții care au obținut RC sau RCi:                                              |            |        |         |
| Doza (mg/m <sup>2</sup> )                                                          | 0,5        | 0,5    | 0,5     |
| Durata ciclului                                                                    | 28 de zile |        |         |
| Pacienții care nu au obținut RC sau RCi:                                           |            |        |         |
| Doza (mg/m <sup>2</sup> )                                                          | 0,8        | 0,5    | 0,5     |
| Durata ciclului                                                                    | 28 de zile |        |         |

**RC** este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$  și număr absolut de neutrofile (NAN)  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

**RCi** este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite  $< 100 \times 10^9/l$  și/sau NAN  $< 1 \times 10^9/l$ ) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

- Recomandări premedicație:

- Pentru pacienți cu limfoblaști circulanți, înainte de prima doză se recomandă citoreducția cu o combinație de hidroxiuree, steroizi și/sau vincristină, până la un număr de blaști periferici  $\leq 10000/mm^3$ .

- Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic înainte de doză
- Pentru pacienți cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicație pentru reducerea nivelului de acid uric și hidratarea. Pacienții trebuie ținuti sub observație în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacțiilor legate de perfuzare.

Modificările dozei de INOTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

#### **V. Atenționări:**

La pacienții 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 viața în pericol și care, uneori, a fost letală. Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potențialul debut al reacțiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii.

Dacă are loc o reacție legată de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul medical corespunzător. În funcție de severitatea reacției legate de perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei sau administrarea de steroizi și antihistaminice.

#### **VI. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM**

#### **1. CANCERUL BRONHOPULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI**

##### ***I. Indicații terapeutice (fac obiectul unui contract cost volum):***

***1. Durvalumab în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 la  $\geq 1\%$  dintre celulele tumorale și a căror boală nu a progresat după radiochimioterapie cu compuși pe bază de platină***

***2. Durvalumab în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de Durvalumab în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK***

*Aceste indicații se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

##### ***II. Criterii de includere:***

##### ***INDICAȚIA 1:***

- 1. Vârstă peste 18 ani*
- 2. Status de performanță ECOG 0-2*
- 3. Pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la  $\geq 1\%$  (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină*

##### ***INDICAȚIA 2:***

- 1. Vârsta peste 18 ani*
- 2. Status de performanță ECOG 0-2*
- 3. În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru pacienții NSCLC rezecabil care prezintă risc crescut de recidivă - stadiile IIA-IIIB (N2), conform AJCC v.8.0.*

**Notă:** pentru durvalumab în neoadjuvanță/adjuvanță - se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjărilor ALK la pacienții cu adenocarcinom și carcinom scuamos nefumători sau care nu mai fumează de mult timp. Radioterapia post-operatorie este permisă și trebuie inițiată în următoarele 8 săptămâni după intervenția chirurgicală, iar tratamentul adjuvant cu durvalumab trebuie inițiat în următoarele 3 săptămâni după finalizarea radioterapiei post-operatorii.

Pot beneficia de continuarea tratamentului cu durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

### **III. Criterii de excludere - pentru ambele indicații:**

1. sarcină/alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficiența renală severă
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active\*)
5. istoric de imunodeficiență\*)
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun\*)
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10 mg prednison zilnic)\* )
8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecție HIV, pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea 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 depășesc riscurile.

### **IV. Tratament**

#### **INDICAȚIA 1:**

##### **1. Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei)**

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologică - adaptat la fiecare pacient în parte, în funcție de decizia medicului curant

##### **2. Evaluare înainte de terapia de consolidare/întreținere cu durvalumab**

În vederea inițierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parțială, boală stabilizată).

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariției **unui proces inflamator post-radioterapie** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).

- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având în vedere posibilitatea apariției unei **false progresii de boala**. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, după începerea tratamentului cu durvalumab.

##### **3. 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**. Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu **DURVALUMAB 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg**.

**Durata tratamentului:** până la **progresia bolii** sau **toxicitate inacceptabilă, sau maximum 12 luni**.

### **INDICAȚIA 2:**

#### **1. Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare - stadiile IIA-IIIB (N2) cu risc crescut de recurență)
- Evaluare biologică - adaptat la fiecare pacient în parte în funcție de decizia medicului curant

#### **2. Doza**

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu durvalumab neoadjuvant 1.500 mg în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni, până la 4 cicluri înainte de intervenția chirurgicală, urmat de tratamentul adjuvant cu durvalumab 1.500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni. La pacienții cu NSCLC operabil cu o greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie administrată o doză de DURVALUMAB stabilită în funcție de greutate, de 20 mg/kg. În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni (21 zile) înainte de intervenția chirurgicală în doză de 20 mg/kg, urmat de 20 mg/kg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală, până când greutatea este mai mare de 30 kg.

#### **3. Durata tratamentului**

- Faza neo-adjuvantă: pentru 4 cicluri sau până la progresia bolii, care împiedică realizarea unei intervenții chirurgicale definitive sau toxicitate inacceptabilă
- Faza adjuvantă: până la apariția recidivei, toxicitate inacceptabilă sau pentru maxim 12 cicluri după intervenția chirurgicală

#### **Modificarea dozei - ambele indicații**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse sau ameliorat până la un grad  $\leq 1$  și doza de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

### **V. Grupe speciale de pacienți**

#### **Insuficiență renală**

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

### **Insuficiență hepatică**

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

## **VI. Monitorizare**

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcție de planul efectuat de către medicul curant:

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

## **VII. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Tratamentul cu durvalumab poate determina reacții adverse mediate imun, care necesita o evaluare adecvata pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severității precum și a atitudinii terapeutice.

| Reacție adversă                                                | Severitatea                                                                       | Modificarea<br>tratamentului cu<br>Durvalumab | Tratament cu<br>corticosteroizi, doar<br>dacă nu se specifică<br>altceva                                         |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pneumonită mediată<br>imun/boală<br>pulmonară<br>interstițială | Grad 2                                                                            | Se amână<br>administrarea                     | Inițiați tratament cu<br>prednison 1 - 2<br>mg/kg/zi sau<br>echivalent, urmat de<br>reducere treptată a<br>dozei |
|                                                                | Grad 3 sau 4                                                                      | Se întrerupe<br>definitiv<br>administrarea    | Prednison 1 - 4<br>mg/kg/zi sau<br>echivalent, urmat de<br>reducere treptată a<br>dozei                          |
| Hepatită mediată<br>imun                                       | Grad 2 cu ALT sau AST > 3 - 5 x<br>LSN și/sau bilirubină totală >1,5 - 3<br>x LSN | Se amână<br>administrarea                     | Inițiați tratament cu<br>prednison 1 - 2<br>mg/kg/zi sau<br>echivalent, urmat de<br>reducere treptată a<br>dozei |
|                                                                | Grad 3 cu AST sau ALT >5 - ≤ 8 x<br>LSN sau bilirubină totală >3 - ≤ 5 x<br>LSN   |                                               |                                                                                                                  |
|                                                                | Grad 3 cu AST sau ALT > 8 x LSN<br>sau bilirubină totală > 5 x LSN                | Se întrerupe<br>definitiv<br>administrarea    |                                                                                                                  |
|                                                                | ALT sau AST > 3 x LSN și bilirubină                                               |                                               |                                                                                                                  |



|                                                                                      |                                                                                                                           |                                                                      |                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | <i>totală &gt; 2 x LSN fără altă cauză</i>                                                                                |                                                                      |                                                                                                                                                                          |
| <i>Colită sau diaree mediată imun</i>                                                | <i>Grad 2</i>                                                                                                             | <i>Se amână administrarea</i>                                        | <i>Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei</i>                                                                 |
|                                                                                      | <i>Grad 3 sau 4</i>                                                                                                       | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                          |                                                                                                                                                                          |
| <i>Hipertiroidism mediat imun, tiroidită</i>                                         | <i>Grad 2 - 4</i>                                                                                                         | <i>Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice</i> | <i>Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8</i>                                                                                                                              |
| <i>Hipotiroidism mediat imun</i>                                                     | <i>Grad 2 - 4</i>                                                                                                         | <i>Fără modificări</i>                                               | <i>Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic</i>                                                                                 |
| <i>Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită/hipopituitarism mediat imun</i> | <i>Grad 2 - 4</i>                                                                                                         | <i>Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice</i> | <i>Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic</i> |
| <i>Diabet zaharat de tip 1 mediat imun</i>                                           | <i>Grad 2 - 4</i>                                                                                                         | <i>Fără modificări</i>                                               | <i>Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic</i>                                                                                                      |
| <i>Nefrită mediată imun</i>                                                          | <i>Grad 2 cu creatinină serică &gt;1,5 - 3 x LSN sau valoarea inițială</i>                                                | <i>Se amână administrarea</i>                                        | <i>Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei</i>                                                                 |
|                                                                                      | <i>Grad 3 cu creatinină serică &gt;3 x valoarea inițială sau &gt;3 - 6 x LSN; Grad 4 cu creatinină serică &gt;6 x LSN</i> | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                          |                                                                                                                                                                          |
| <i>Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)</i>     | <i>Grad 2, pentru &gt;1 săptămână</i>                                                                                     | <i>Se amână administrarea</i>                                        | <i>Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei</i>                                                                 |
|                                                                                      | <i>Grad 3</i>                                                                                                             | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                          |                                                                                                                                                                          |
| <i>Miocardită mediată imun</i>                                                       | <i>Grad 4</i>                                                                                                             | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                          | <i>Inițiați tratament cu prednison 2 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei</i>                                                                 |
|                                                                                      | <i>Grad 2</i>                                                                                                             | <i>Se amână administrarea<sup>b)</sup></i>                           |                                                                                                                                                                          |
|                                                                                      | <i>Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă</i>                                                                   | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                          |                                                                                                                                                                          |

|                                                   |                     |                                                            |                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Miozită/polimiozită mediată imun</i>           | <i>Grad 2 sau 3</i> | <i>Se amână administrarea<sup>c)</sup></i>                 | <i>Inițiați tratament cu prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei</i>                  |
|                                                   | <i>Grad 4</i>       | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                |                                                                                                                           |
| <i>Reacții asociate administrării în perfuzie</i> | <i>Grad 1 sau 2</i> | <i>Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei</i>           | <i>Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie</i> |
|                                                   | <i>Grad 3 sau 4</i> | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                |                                                                                                                           |
| <i>Infecții</i>                                   | <i>Grad 3 sau 4</i> | <i>Se amână administrarea până la stabilizare clinică.</i> |                                                                                                                           |
| <i>Alte reacții adverse mediate imun</i>          | <i>Grad 3</i>       | <i>Se amână administrarea<sup>d)</sup></i>                 | <i>Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei</i>        |
|                                                   | <i>Grad 4</i>       | <i>Se întrerupe definitiv administrarea</i>                |                                                                                                                           |

<sup>a)</sup> Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

<sup>b)</sup> Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeți prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluție (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie inițiată și continuată cel puțin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

<sup>c)</sup> Opriți definitiv administrarea Durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează la  $\leq$  gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

<sup>d)</sup> Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

### **VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- După un tratament de maximum 12 luni în cazul indicației I
- După un tratament de maximum 12 cicluri în cazul tratamentului adjuvant - indicația II
- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a **falsei progresii de boală**, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului.

### **VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

## **2. CANCER BRONHOPULMONAR CU CELULE MICI**

### ***1. Indicații terapeutice (fac obiectul unui contract cost volum):***

1. Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: "extensive-stage small cell lung cancer".

2. Durvalumabum administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

Aceste indicații se codifica la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere:**

#### **INDICAȚIA 1:**

1. Vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
3. Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ESSCLC), netratați anterior (necesita confirmare histologică a bolii și imagistică a stadiului avansat); pot fi incluși în tratament pacienți care au fost diagnosticați cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratate.
4. Pot beneficia de acest protocol pacienții tratați pentru stadiu incipient (limitat) de boala și care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puțin 6 luni anterior diagnosticului recurenței bolii.

#### **INDICAȚIA 2:**

1. Vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
3. Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), care nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

**Nota:** pot beneficia de durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și 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 substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți
- Contraindicații relative\*):**
1. pacienții cu istoric de radioterapie a toracelui - (doar pentru indicația 1)
  2. pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
  3. pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
  4. istoric de reacții adverse severe mediate imun
  5. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic

6. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumabum

\*) Nota: pentru situațiile 1 - 6, în absența datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică**

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

##### **Doza și mod de administrare**

##### **INDICAȚIA 1:**

**Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg** în combinație cu chimioterapia, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală  $\leq 30$  kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg în combinație cu chimioterapia, pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește  $> 30$  kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

##### **INDICAȚIA 2:**

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg o dată la 4 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau o perioadă maximă de 24 luni.

##### **Modificarea dozei**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediata/ne-mediata imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.

- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad  $\leq 1$  și doza de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.

- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

#### **V. Grupe speciale de pacienți**

##### **Insuficiență renală**

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

*Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.*

### **Insuficiență hepatică**

*Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere*

## **VI. Monitorizare**

*Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.*

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.*
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant*

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

*- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic*

- Toxicitate inacceptabilă*
- Tratamentul cu durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse nemediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).*
- Decizia medicului sau a pacientului*

## **VIII. Prescriptori**

*Medicii din specialitatea oncologie medicală.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM**

### **1. CARCINOM CU CELULE MERKEL**

#### **I. Indicații**

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere:**

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță 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 indicația menționată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară).

#### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă

- Insuficiență hepatică severă
- \*) Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși 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;
  - afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
  - infecție activă cu HIV
  - hepatită activă cu virus B sau C.

---

\*) După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab și 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 apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesități terapeuice de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

##### **Premedicație**

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

##### **Modificări ale tratamentului**

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și 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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

#### **VI. Efecte secundare. Management**

Pacienții care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar și la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:

- Reacții asociate perfuziei
- Pneumonită mediată imun
- Hepatită mediată imun
- Colită mediată imun

- Patologii endocrine mediate imun:
  - Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
  - Insuficiență suprarenaliană
  - Diabet zaharat de tip 1
- Nefrită și disfuncție renală mediate imun
- Alte reacții 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 elecție pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituție hormonală, etc.)

## **VII. Situații speciale - populații speciale de pacienți**

### **Vârșnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Avelumab la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente.

### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență 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 prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
  - apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
  - alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
  - necesității terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

## **IX. Prescriptori**

Medici din specialitatea oncologie medicală.

## **2. CANCER RENAL**

### **I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)**

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale 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 substanța activă sau la oricare din excipienți
- ECOG mai mare de 2 (cu excepția cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienți cu ECOG mai mare de 2 – în opinia medicului curant)

\* Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși 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
- afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecție activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C

---

\*) După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeași clasa terapeutică).

## **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** și 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 toxicității.

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu **deteriorare clinică semnificativă**, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

### **Premedicație**

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

### **Modificări ale tratamentului**

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și 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) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)

- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare

- Evaluare biologică: în funcție 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 echivalentă terapeutică) este tratamentul de elecție pentru efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituție hormonală, etc)

## **VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți**

### **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea avelumab la pacienți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.

### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență 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 și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

## **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 prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni

- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale

- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

## **IX. Prescriptori**

Medici din specialitatea oncologie medicală.

## **3. CARCINOM UROTELIAL**

### **I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum):**

Avelumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom urotelial (CU) avansat local sau metastatic, care nu au progresat după chimioterapia pe bază de platină.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere:**

- vârsta > 18 ani
- carcinom urotelial avansat local sau metastatic, confirmat histologic
- sunt eligibili pacienții care au prezentat răspuns complet, răspuns parțial 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 substanța activă sau la oricare din excipienți
- în cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG > 2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonie care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.**

### **IV. Doza și 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 până la pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea avelumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea avelumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea avelumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

### **Premedicație**

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție infuzională, premedicația 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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

#### **VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun:**

În cazul reacțiilor adverse mediate imun este necesară consultarea ghidurilor specifice privind toxicitatea imuno-oncologică pentru gestionarea evenimentelor adverse.

#### **VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți**

##### **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

##### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

##### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență 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 și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab. Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

##### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

#### **VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.

Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Avelumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului

- Decizia medicului sau a pacientului

#### **IX. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB**

### **1. CARCINOMUL UROTELIAL**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienți adulți:

- după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
- la cei care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L  $\geq 5\%$ \*)

---

\*) Pacienții cu carcinom urotelial netratați anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.

#### **I. Criterii de includere**

- vârsta  $\geq 18$  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 performanță ECOG 0-2
- pacienți cu carcinom urotelial netratați 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 substanța de baza sau excipienți
- Sarcina sau alăptare

#### **Contraindicații relative**

\*) Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cu boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi: pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, infecție HIV etc.

---

\*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

### **III. Tratament**

#### **Doza și mod de administrare**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială 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 așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între doze.

Modificările dozei pe durata tratamentului - nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție 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 și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.

**Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab (la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu și cu acordul pacientului):**

- În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală
- În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate  $\geq 3$
- 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 reacției adverse.
- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de  $> 10$  mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

#### **Monitorizarea tratamentului:**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

##### **Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:**

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

#### **IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (exame imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4 - 8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - **în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului**

- Decizia medicului curant
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

#### **V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

#### **Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 și trebuie inițiat tratamentul cu 1 - 2 mg/kg și zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la  $\leq$  gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la  $\leq 10$  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. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de  $\geq 4$  scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă  $> 5$  zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și 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 și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab

trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

### **Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și 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  $5 \times$  LSVN sau ale bilirubinei  $> 1,5$  până la  $3 \times$  LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile și trebuie inițiat 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  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  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  $> 5,0 \times$  LSVN sau ale bilirubinei  $> 3 \times$  LSVN).

### **Endocrinopatii mediate-imun**

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenală, hipofizită și diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienței suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1 - 2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1 - 2 mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent), precum și tratamentul de substituție hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1 - 2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad  $\leq 1$ , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a  $\geq 1$  lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad  $\leq 1$  pe parcursul a 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison

sau echivalent pe zi și pacientul este stabil sub terapie de substituție (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie inițiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad  $\geq 3$  (glicemie în condiții de repaus alimentar  $> 250$  mg/dl sau  $13,9$  mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obține controlul metabolic cu terapie de substituție cu insulină.

#### **Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos ( $1 - 2$  mg/kg și zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de  $1 - 2$  mg/kg și zi sau echivalent

#### **Reacții asociate perfuziei**

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

**Alte reacții adverse mediate imun:** pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și administrați corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3 mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediata imun.

#### **VI. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

## **2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NONSMALL CELL LUNG CANCER)**

### **A. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

**Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

#### **I. Criterii de includere:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanță 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 pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

## **II. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

## **Contraindicații relative:**

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

## **III. Tratament**

### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

### **Doza:**

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat.**

### **Durata tratamentului:**

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
  - Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.
  - Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

### **Grupe speciale de pacienți:**

### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

### **Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

### **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

### **B. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK - pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor țintite corespunzătoare

**Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

### **I. Criterii de includere:**

- Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic și imagistic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala "ALK pozitivă"), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

## **II. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

## **Contraindicații relative\*):**

\*) Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

---

\*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

## **III. Tratament**

### **Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:**

Pe parcursul **fazei de inducție**, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat**, urmată de administrarea de **bevacizumab, paclitaxel** și apoi de **carboplatină**. Ciclurile de tratament în faza de inducție se repeta la interval de **trei săptămâni** și se administrează **patru sau șase cicluri**.

Faza de inducție este urmată de **faza de întreținere** (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** administrată prin perfuzie intravenoasă **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni**, administrată subcutanat, urmat de administrarea de **bevacizumab** administrat prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

### **Durata tratamentului:**

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologică inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologică a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant și este recomandat dacă nu exista progresie clinică (simptomatică).

### **Modificarea dozei:**

**NU** se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie **amânată** și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție 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 și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

Statusul de performanță: Pacienții cu status de performanță ECOG  $> 2$  au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația 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 investigații biologice necesare și periodicitatea acestora

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 exista o deteriorare simptomatică semnificativă.

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (gradul 4 toxicitate). Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- Decizia medicului sau a pacientului.

#### **VII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

#### **C. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a  $\geq 50\%$  din CT sau pe  $\geq 10\%$  din celulele imune care infiltrază tumora (CI) și care nu prezintă NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR. **Testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom**

**epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.**

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**I. Criterii de includere:**

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiul metastatic de boală.
5. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a  $\geq 50\%$  din CT sau pe  $\geq 10\%$  din celulele imune care infiltrează tumora (CI).

**II. Criterii de excludere:**

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți.
2. Sarcina sau alăptare.
3. Tratament sistemic anterior pentru stadiu avansat de boală.
4. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (**testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp**)

**Contraindicații relative:**

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG  $> 2$ ; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

**III. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei.
- Determinarea scorului PD-L1, statusul mutațional ALK, EGFR.
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

**Doza:**

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de trei săptămâni, administrată subcutanat.**

**Durata tratamentului:**

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

**Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratatamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

##### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

##### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

##### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

##### **Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluare imagistica - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic
- Tratatamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

#### **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

**D. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecție completă și chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu risc înalt de recurență, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a  $\geq 50\%$  din CT și care nu prezintă NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR (cu durata limitată de tratament de 1 an).

**Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

**I. Criterii de includere:**

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II - IIIB conform AJCC v.8.0. de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență\*\*)
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.
6. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a  $\geq 50\%$  din CT.

---

**\*\* ) Pacienții cu NSCLC complet rezecat cu risc înalt de recurență conform AJCC v.8.0., eligibili pentru Atezolizumab în adjuvantă, includ:**

- Stadiul IIA cu tumori > 4 cm: T2b, N0, M0;
- Stadiul IIB: T1, N1, M0 sau T2, N1, M0 sau T3, N0, M0;
- Stadiul IIIA: T1, N2, M0 sau T2, N2, M0 sau T3, N1, M0 sau T4, N0, M0 sau T4, N1, M0;
- Stadiul IIIB: doar T3, N2, M0.

**II. Criterii de excludere:**

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți.
2. Sarcina sau alăptare.
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

**Contraindicații relative:**

- Insuficiența hepatică moderată sau severă  
- Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

**III. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor ce pot beneficia de intervenție chirurgicală radicală;
- Evaluarea eligibilității pentru administrarea tratamentului pe bază de săruri de platină;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

**Doza:**

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de trei săptămâni, administrată subcutanat.**

**Durata tratamentului:**

- până la recidiva bolii sau
  - până când toxicitatea devine imposibil de gestionat sau
  - până la 1 an.
- oricare din situații intervine prima.

**Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

**Grupe speciale de pacienți:**

**Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

**Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

**Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 apariției posibilelor leziuni de boală la examenele imagistice, fără deteriorare simptomatică specifică bolii oncologice, va putea fi stabilită de către



medicul curant după eliminarea posibilității diagnosticului unei false progresii de boală (după repetarea examenului imagistic respectiv la interval de 4 - 6 săptămâni)

- Tratatamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- Decizia medicului sau a pacientului.

## **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală

### **E. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC avansat, la pacienți adulți care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **I. Criterii de includere:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic, avansat sau recurent sau metastazat
- Ineligibilitate pentru chimioterapia cu săruri de platină, definită prin:
  - o Status de performanță ECOG 2-3
  - o Vârsta  $\geq 70$  cu ECOG 0-1 dar cu comorbidități relevante conform medicului curant (cardiovasculare, renale, metabolice și de nutriție, etc.) sau contraindicații pentru dublet pe bază de sare de platină

#### **II. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină sau alăptare
- Mutații EGFR sau rearanjări ALK (testarea EGFR și ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp)

#### **Contraindicații relative:**

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC, boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

## **III. Tratament**

### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

**Doza:**

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de trei săptămâni, administrată subcutanat.**

**Durata tratamentului:**

- până la pierderea beneficiului clinic;
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

**Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

**Grupe speciale de pacienți:**

**Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

**Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

**Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului, iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic.

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- Decizia medicului sau a pacientului.

## **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

## **3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)**

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platina (carboplatin sau cisplatin) și 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 pacienți adulți.

**Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

### **I. Criterii de includere:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță 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 excipienți
- Sarcina

### **Contraindicații relative\*):**

\*) Insuficiența hepatică în orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc.

---

\*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

## **III. Tratament:**

### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Doza și mod de administrare:**

Pe parcursul fazei de inducție, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat, 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 și 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, dacă aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat.** 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 funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție 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 și corticoterapia a fost redusă până la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent pe zi.

**Grupe speciale de pacienți:**

**Insuficiența renală:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

**Insuficiența hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

**Copii și adolescenți:** siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Pacienți vârstnici:** nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

Statusul de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $> 2$ : pacienții cu status de performanță ECOG  $> 2$  au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ES-SCLC.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- Decizia medicului sau a pacientului.

#### **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

### **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 pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1  $\geq 1\%$  și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

**Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

#### **I. Criterii de includere**

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic și imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
- Pacienți cu statusul expresiei PD-L1  $\geq 1\%$ .

#### **II. Criterii de excludere**

- Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

#### **Contraindicații relative\*):**

\*) Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

---

\*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

### **III. Tratament**

#### **Evaluare pre-terapeutică**

- Evaluare imagistică prin care se arată stadiul avansat de boală
- Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc - vor fi stabilite de către medicul curant)

#### **Doza și mod de administrare:**

**Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrat prin perfuzie intravenoasă, SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat,** urmată de administrarea a **nab-paclitaxel în doza de 100 mg/m<sup>2</sup>. La fiecare ciclu de 28 zile, Atezolizumab trebuie administrat la fiecare 21 zile pentru doza de 1200 mg administrată în perfuzie intravenoasă SAU 1875 mg administrată subcutanat,** iar **nab-paclitaxel** trebuie administrat în zilele 1, 8 și 15.

Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menține intervalul adecvat între doze.

**NU se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.**

#### **Durata tratamentului**

Tratamentul se va administra pacienților până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistică a bolii, în cazul în care nu există și 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 investigații biologice necesare și periodicitatea acestora.
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 oprește definitiv în următoarele situații:

- apariția progresiei imagistice a bolii dacă nu există beneficiu clinic sau dacă există și progresie clinică (simptomatică)
- apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat,
- apariția unei reacții adverse severe mediate imun (gradul 4, amenințătoare de viață) sau reapariția unei reacții de gradul 3 (cu excepția anumitor endocrinopatii); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția 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 și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.
- la decizia medicului/pacientului.

#### **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

### **5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum)**

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic. Acesta indicație se codifică la prescriere prin **codul 102** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **I. Criterii de includere:**

- vârstă  $\geq 18$  ani
- diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic noninvaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză
- status de performanță ECOG -0-2
- pacienții cu HCC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale
- pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a comorbidităților asociate sau pacienții cu HCC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală
- dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
- înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
- pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

### **II. Criterii de excludere:**

- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte - colangiocarcinom și HCC - criteriu de excludere doar pentru pacienții diagnosticați histologic, care nu se încadrează în criteriile AASLD de diagnostic non-invaziv
- pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
- ascita moderată sau severă
- istoric de encefalopatie hepatică
- coinfecția cu VHB și VHC - pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament
- metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab\*)

---

\*) După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.

### **III. Tratament**

#### **Doza și mod de administrare:**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat**. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeași 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 pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

#### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.
- Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

##### **Insuficiența renală:**

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

##### **Insuficiența hepatică:**

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

##### **Sarcina:**

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

##### **Alăptarea:**

Nu se cunoaște 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 și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### **Fertilitatea**

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității.

#### **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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant



## **V. Efecte secundare**

### **Managementul efectelor secundare mediate imun: a se vedea cap. V de la pct. 1**

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipație, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmoplantară.

#### **Reacții infuzionale:**

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60 - 90 min. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții infuzionale de grad 3 sau 4.

#### **Măsuri de precauție specifice HCC:**

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții 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 și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

## **VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție 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 și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului.

## **VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 156, cod (L01XE02): DCI GEFITINIBUM**

#### **Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular**

**I. Indicații:** - pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozin kinasei receptorului factorului de creștere 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) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR - din țesut tumoral sau din ADN tumoral circulant (proba de sânge) la pacienți care:
  - 1. nu au fost tratați anterior
  - 2. au beneficiat de chimioterapie în linia 1 și au fost refractari sau au prezentat intoleranță la aceasta (această indicație nu este valabilă pentru pacienți fără mutație activatoare EGFR)
  - 3. au beneficiat de chimioterapie până la obținerea rezultatului pozitiv pentru mutație activatoare a EGFR

## **III. Criterii de excludere/întrerupere:**

- a) co-morbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului, datorită unui risc crescut pentru efecte secundare importante:
  - diaree severă și persistentă, greață, anorexie sau vărsături asociate cu deshidratare, cazuri care duc la deshidratare apărute în special la pacienți cu factori de risc agravanți precum simptome sau boli sau alte condiții predispozante inclusiv vârstă înaintată sau administrarea concomitentă a unor medicații;
  - perforație gastro-intestinală (prezența factorilor de risc pentru acest sindrom, inclusiv medicație concomitentă precum steroizi sau AINS, antecedente de ulcer gastro-intestinal, sindrom emetic persistent, fumatul sau prezența metastazelor intestinale)
  - manifestări cutanate exfoliative, buloase și pustuloase severe
  - keratită ulcerativă
  - afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză - galactoză.
  - simptome acute pulmonare noi inexplicabile și/sau progresive cum sunt dispneea, tusea și febra - suspiciunea prezentei Bolii Interstițiale Pulmonare (BIP);
  - fibroză pulmonară idiopatică identificată prin scanare CT (la latitudinea medicului curant)
- b) sarcina/alăptarea;
- c) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- d) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la momentul progresiei bolii;
- e) intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție 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 apariția unor toxicități 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 își amintește. Dacă au rămas mai puțin 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 și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea GEFITINIB la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

### **Insuficiență hepatică**

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh B sau C) datorată cirozei au concentrații plasmatică crescute de gefitinib. Acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru a detecta apariția reacțiilor adverse. Concentrațiile plasmatică de gefitinib nu au fost mai mari la pacienții cu valori crescute ale aspartat transaminazei (AST), fosfatazei alcaline și bilirubinei datorate metastazelor hepatice.

### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei  $> 20$  ml/min. Nu sunt disponibile date cu privire la pacienții cu un clearance al creatininei  $\leq 20$  ml/min, însă medicamentul poate fi administrat cu precauție și la aceste valori.

### **Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

### **Metabolizatori lenți de CYP2D6**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu genotip cunoscut de metabolizator lent al CYP2D6, dar acești pacienți trebuie atent monitorizați pentru a detecta apariția reacțiilor adverse.

### **Inductori CYP3A4**

Pot crește metabolizarea gefitinib și reduce concentrațiile plasmatică 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 conțin sunătoare) poate reduce eficacitatea medicamentului și trebuie evitată.

### **Utilizarea de antiacide - inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor $H_2$**

Medicamentele care determină creșteri semnificativ susținute ale pH-ului gastric, cum ar fi inhibitorii de pompă de protoni și antagoniștii receptorilor  $H_2$  pot reduce biodisponibilitatea și concentrațiile plasmatică 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**

Situația pacienților cu diaree greu tolerată sau cu reacții 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 pacienților care nu tolerează tratamentul după întreruperea temporară a terapiei, administrarea gefitinib trebuie întreruptă definitiv și 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 aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi înghițit 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). Soluția obținută 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. Soluția poate fi administrată și printr-o sondă nazo-gastrică sau de gastrostomă.

### **VI. Criterii de întrerupere temporară/definitivă (la latitudinea medicului curant)**

- Boala interstițială pulmonară (BIP)
- Hepato-toxicitate și insuficiență hepatică severă
- diaree, greață, vărsături sau anorexie, severe sau persistente
- stomatita moderată sau severă, persistentă
- reacțiile cutanate severe (care includ erupții cutanate, acnee, xerodermie și prurit)

- diagnostic de keratită ulcerativă sau apariția următoarelor simptome: inflamația ochilor, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, durere oculară și/sau eritem ocular (acute sau în curs de agravare) - se recomandă consult oftalmologic de urgență

- Hemoragii, de exemplu epistaxis și/sau hematuria
- Pancreatită, perforație gastro-intestinală
- Epidermoliză buloasă incluzând necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens Johnson și eritem multiform

- Alte efecte secundare posibile, pot conduce la întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu gefitinib

- dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

#### **VII. Monitorizare:**

- imagistic (ex CT, +/- PET-CT);
- funcția renală și electroliții plasmatici, trebuie monitorizați la pacienții cu risc de deshidratare.
- este necesară evaluarea periodică a funcției hepatice la pacienții cu boală hepatică pre-existentă sau administrare concomitentă de medicamente hepatotoxice
- este necesară monitorizarea periodică a timpului de protrombină sau ale INR-ului la pacienții tratați cu anticoagulanți de tip derivați de cumarină
- pacienții tratați concomitent cu warfarină și gefitinib trebuie frecvent monitorizați pentru detectarea variațiilor timpului de protrombină (TP) sau INR, datorită riscului pentru apariția hemoragiilor.

**VIII. Prescriptori: Inițierea 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 desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 157, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM**

#### **Indicație:**

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii și adolescenți nou diagnosticați cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

#### **Criterii de includere:**

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticați.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.
- Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți:
- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticați.
- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

#### **Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Tratament:****A. Doze:**

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială 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 pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea 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+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității
- La copii și adolescenți doza recomandată se stabilește în funcție de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutății corporale o impune.

| Greutate corporală (kg)       | Doza zilnică (mg) |
|-------------------------------|-------------------|
| 10 până la mai puțin de 20 kg | 40 mg             |
| 20 până la mai puțin de 30 kg | 60 mg             |
| 30 până la mai puțin de 45 Kg | 70 mg             |
| cel puțin 45 de kg            | 100 mg            |

Următoarele creșteri ale dozei, sunt recomandate la copiii și adolescenții care nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic și molecular la momentele de referință recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

| Comprimate | Doza (doza maximă/zi) |          |
|------------|-----------------------|----------|
|            | Doza inițială         | Creștere |
|            | 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 inițială 100 mg o dată pe zi):
    - dacă numărul absolut al neutrofilelor este  $< 500/\text{mmc}$  și/sau trombocitele  $< 50.000/\text{mmc}$  se oprește tratamentul; când neutrofilele cresc  $\geq 1000/\text{mmc}$  și trombocitele  $\geq 50.000/\text{mmc}$  se reia tratamentul la doza inițială.
    - În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
  - LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi):
    - dacă numărul absolut al neutrofilelor este  $< 500/\text{mmc}$  și/sau trombocitele  $< 10.000/\text{mmc}$  se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);

- dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele  $\geq 1000/\text{mmc}$  și trombocitele  $\geq 20.000/\text{mmc}$  se reia tratamentul la doză de start inițială.
- dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și 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 creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

**Toxicitate nehematologică:**

- reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
  - tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doză redusă în cazul unei recurențe.
- reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:
  - tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacției adverse și poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

**Monitorizarea tratamentului:**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).
- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atentă a pacienților, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacții adverse) și gestionarea promptă a manifestărilor apărute
  - precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înainte de începerea tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

**Criterii de întrerupere a tratamentului:**

1. Intoleranță la tratament
2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

**Prescriptori:**

- inițierea la pacienții adulți se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz
  - continuarea tratamentului la pacienții adulți se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.
- inițierea la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică
  - continuarea tratamentului la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 158, cod (L01XE07): DCI LAPATINIBUM**

**I. Definiția afecțiunii** - neoplasm mamar

**II. Stadializarea neoplasmului mamar** - stadiul IV (metastatic) conform clasificării TNM

**III. Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:**

a) pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică și receptori hormonali prezenți (receptori de estrogen [ER] și/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 pacienții cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline și taxani și terapie cu trastuzumab, în context metastatic.

**IV. Criterii de includere:**

- pacienți care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică - pentru indicația de primă linie în asociere cu inhibitor de aromatază;
- pacienți care au primit tratament anterior: chimioterapie, terapie biologică sau anti-EGFR/HER2 pentru boala avansată sau metastatică - pentru indicația de tratament, ulterioară liniei 1, în asociere cu capecitabina;
- femei în postmenopauză;
- neoplasm de sân stadiul IV;
- tumori pozitive ER și/sau PgR (indiferent de test; tumori primare sau secundare);
- fracția de ejeție cardiacă în intervalul valorilor normale, măsurată prin ecocardiografie (ECHO sau MUGA);
- scor ECOG 0 - 2.

**V. Criterii de excludere:**

- determinări secundare în criza viscerală;
- insuficiență cardiacă simptomatică;
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări

Au fost raportate:

- scăderea FEVS care semnifica toxicitate cardiacă; nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului lapatinibului de a prelungi intervalul QT; se recomandă precauție la administrarea lapatinib în afecțiuni care pot prelungi intervalul QTc (hipokaliemie, hipomagneziemie, interval QT prelungit congenital sau administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT);
- boală pulmonară interstițială și pneumonie; toxicitatea pulmonară poate fi severă și poate determina insuficiență respiratorie; au fost raportate cazuri letale, cauzalitatea morții fiind incertă;
- hepatotoxicitate, care în cazuri rare poate fi letală (purătorii alelelor HLA DQA1\*02:01 și DRB1\*07:01 prezintă risc crescut de hepatotoxicitate asociată cu administrarea de lapatinib); se recomandă prescrierea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă;
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă;
- diaree, inclusiv forma severă - tratamentul preventiv al diareei cu medicamente antidiareice;
- reacții 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 și/sau CYP2C8, și a celor care cresc pH-ul gastric deoarece scad solubilitatea și absorbția lapatinibului.

Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți.

## **VI. Tratament**

Doza recomandată și 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 funcție 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 puțin o oră înainte sau cu cel puțin o oră după ingestia de alimente.

Pacienții vârstnici: datele obținute dintr-un studiu clinic de fază III nu au demonstrat diferențe în eficacitatea și siguranța asocierii lapatinib + letrozol la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani și  $< 65$  de ani.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea utilizării lapatinib la pacienți cu vârsta  $< 18$  ani nu a fost stabilită. Nu există date disponibile.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență, întrucât nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică: administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă trebuie efectuată cu prudență. Nu sunt suficiente date pentru a furniza o recomandare de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Ajustări ale dozei

Tratamentul va fi întrerupt în următoarele situații (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 puțin 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 complicații (crampe abdominale moderate spre severe, greață sau vărsături mai mari sau egale cu gradul 2 NCI CTCAE, status de performanță 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 puțin;
- toxicitate de grad mai mare sau egal cu 2 NCI CTCAE; reinițierea 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 funcției hepatice sunt severe; nu se recomandă reluarea tratamentului;
- eritem multiform sau reacții care pun viața 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 apariția unei toxicități inacceptabile.

## **VII. Monitorizarea tratamentului:**

- imagistic - evaluarea prin examen CT/RMN;



- înainte de începerea tratamentului și apoi lunar - determinarea toxicității hepatice prin examen biochimic;
- periodic - evaluarea electrocardiografică (interval QTc) și FEVS;
- depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
- identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu, calciu, magneziu) la evaluarea periodică.

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 159, cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM**

### **Indicație:**

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

### **Criterii de includere:**

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți și 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 rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienți pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib

### **Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### **Tratament:**

#### **A. Doze:**

- **Pacienții adulți** - doza recomandată de Nilotinib este:
  - 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
  - 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- **Pacienții pediatrici** - dozele sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m<sup>2</sup>)
  - Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m<sup>2</sup> 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 concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi

| Suprafață corporală (SC)    | Doza în mg (de două ori pe zi) |
|-----------------------------|--------------------------------|
| Până la 0,32 m <sup>2</sup> | 50 mg                          |
| 0,33 - 0,54 m <sup>2</sup>  | 100 mg                         |
| 0,55 - 0,76 m <sup>2</sup>  | 150 mg                         |
| 0,77 - 0,97 m <sup>2</sup>  | 200 mg                         |
| 0,98 - 1,19 m <sup>2</sup>  | 250 mg                         |
| 1,20 - 1,41 m <sup>2</sup>  | 300 mg                         |

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| 1,42 - 1,63 m <sup>2</sup> | 350 mg |
| ≥ 1,64 m <sup>2</sup>      | 400 mg |

- \*) Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani.
- \*) Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și
- \*) există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță 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 apariției **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi | NAN*) < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.<br>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul de trombocite > 50 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi. |
| CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi                                                                                                                         | NAN*) < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul de trombocite < 10 x 10 <sup>9</sup> /l | 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată.<br>2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l și/sau numărul de trombocite > 20 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>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 creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.

- **Creșteri ale valorilor lipazemiei:**

- în cazul creșterilor 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**.

- **Creșteri ale valorilor bilirubinemiei** și ale concentrațiilor plasmatice ale **transaminazelor hepatice**:

- în cazul creșterilor de Gradul 3 - 4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.

- valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

#### **Monitorizarea tratamentului:**

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.

- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

#### **Criterii de întrerupere a tratamentului:**

1. pacienții cu **LMC Ph1+ în faza cronică**, ce au fost **tratați cu Nilotinib ca terapie de prima linie** și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați 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 inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția 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 internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 ( $BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$ )

- pentru pacienții care pierd MR4 ( $MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$ ) dar nu MMR ( $MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\%IS$ ) 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 și MR4.5. Pacienții care își mențin nivelele BCR-ABL între MMR și MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.

- Pacienților care pierd MMR trebuie să li se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reinițiată 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. Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR și apoi la 12 săptămâni.

2. pacienții cu **LMC Ph1+ în faza cronică**, ce au fost tratați cu **Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib** și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular

profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția 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 internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 ( $BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$ )
    - la pacienții cu pierdere confirmată a MR4 ( $MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$ ) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidențiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major ( $MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\% IS$ ) trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii.
    - Terapie cu nilotinib trebuie reinițiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau 400 mg X 2/zi.
    - Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR sau MR4 și apoi la 12 săptămâni.
3. Intoleranță la tratament
  4. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

#### **Prescriptori:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competențe sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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:
  - pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenție neurochirurgicală de urgență sau care nu poate fi operat;
  - prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);
  - creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;
  - vârsta  $\geq 1$  an.
2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată;
- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

### 3. Doze și mod de administrare

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

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

- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml.
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.
- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.
- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

### 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

### 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.
- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

### 6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- investigații imagistice (IRM):
  - 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 eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

## **II. Indicații: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)**

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

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

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

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

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

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

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

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

3. Doze și mod de administrare

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

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

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

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

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

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

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

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- investigații imagistice (CT sau RMN):
  - la fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
  - RMN este recomandat la 1 - 3 ani de la diagnosticul inițial;
- evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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

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

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

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

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

---

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

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienți;
- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenție chirurgicală de urgență;
- pacienți care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.
- Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza inițială de everolimus la pacienții cu convulsii refractare asociate CST

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

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

#### 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

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

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

#### 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

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

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

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

#### 6. Monitorizarea răspunsului la tratament

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

#### 7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (lipsa scăderii sau exacerbară frecvenței crizelor epileptice);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

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

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

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



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

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS**

### **1. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE**

#### **I. Indicații** - 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 condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
5. Tratamentul anterior cu cytokine și/sau inhibitori FCEV

#### **III. Criterii de excludere:**

1. Pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi ( $> 5$  mg/zi prednison sau echivalent) sau alți agenți imunosupresivi,
2. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
3. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
4. Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
5. Histologie de sarcom renal

#### **IV. Posologie**

##### **Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

##### **Atenționări:**

Au fost raportate:

- pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulceratii ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

##### **Ajustări ale dozei:**

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (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 depășește riscul.

În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

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 inițierea tratamentului și periodic - funcția 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 interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**Întreruperea temporară:** până la ameliorarea simptomelor (grad  $\leq 1$ ) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecțioasă grad 2, 3;
- stomatită grad 2, 3;
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) - grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) - grad 3,
- trombocitopenie - grad 2 ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/I$ ), până la revenirea la grad  $\leq 1$  ( $\geq 75 \times 10^9/I$ ), grad 3 și 4 ( $< 50 \times 10^9/I$ ), până la revenirea la grad  $\leq 1$  ( $\geq 75 \times 10^9/I$ ), neutropenie - grad 3 ( $> 1, \geq 0,5 \times 10^9/I$ ), până la revenirea la grad  $< 2$  ( $\geq 1 \times 10^9/I$ ), grad 4 ( $< 0,5 \times 10^9/I$ ), până la revenirea la grad  $\leq 2$ ,
- neutropenie febrilă - grad 3, până la revenirea la grad  $\leq 2$  ( $\geq 1,25 \times 10^9/I$ ) și dispariția febrei.

**Întreruperea definitivă** a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită - grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea 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 apariția unei toxicități 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 desemnați.

## **2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE**

**I. Indicație** - Tumori neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulți cu boală progresivă.

#### **II. Criterii de includere**

1. Tumora neuro-endocrină bine diferențiată (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 condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate

5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

### **III. Criterii de excludere:**

1. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)

2. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic

3. Boala slab diferențiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut.

### **IV. Posologie**

#### **Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

**Atenționări:** Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal)

2. infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică și ocazional, letale)

3. reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem

4. ulcerări ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală

5. cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

#### **Ajustări ale dozei:**

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

**Pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani):** Nu este necesară ajustarea dozei.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei.

#### **Insuficiență hepatică:**

- ușoară (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 depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită. 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 inițierea tratamentului și periodic - glicemie, funcția renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă

- periodic - depistarea simptomelor care pot indica:

- boală pulmonară interstițială sau pneumonită;

- apariției ulcerărilor bucale;

- apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

**Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant** - până la ameliorarea simptomelor ( $\text{grad} \leq 1$ ) și reinițierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariției unor toxicități gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecțioasă 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 neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită - grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea 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 apariția unei toxicități 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 desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 162, cod (L01XE11): DCI PAZOPANIBUM**

### **A. Indicația - Sarcoame de părți moi**

#### **I. Criterii de inițiere a tratamentului:**

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi 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 indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

#### **II. Criterii de includere:**

- Vârstă > 18 ani
- ECOG 0 - 1
- Funcție hematologică, renală, hepatică și cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță
- Diagnostic histopatologic de sarcom de țesuturi moi, cu excepția subtipurilor precizate în criteriile de excludere
- Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

#### **III. Criterii de excludere:**

- 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 și tumori mixte mezodermale ale uterului
  - Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
  - ICC clasa III - IV NYHA
  - Tulburări gastrointestinale severe
  - Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
  - Sarcină
  - hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- IV. Criterii de reducere a dozei:**
- TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)

b) Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului

c) Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile

d) Apariția pneumonitei interstițiale

e) Apariția ICC simptomatice

f) Apariția QTc prelungit

g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

| Valori ale testelor hepatice                                                                               | Modificarea dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN                                          | Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN                                                   | Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatic, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatic ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv. |
| Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN | Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT (a se vedea rândul 1).                              |

**V. Durata tratamentului:** Tratamentul continuă până la progresia bolii în absența beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului 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 puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

**VII. Monitorizare:** se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și 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 desemnați.

**B. Indicația - Carcinomul renal**

**I. Criterii de inițiere a tratamentului** - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale 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) pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepția celor care au primit tratament anterior cu citokine
- d) vârstă > 18 ani
- e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- 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) insuficiență 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 afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație 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 agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- j) sarcină, alăptare
- k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

**Atenționări:**

**1. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:**

- care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,
- cu risc de hemoragie semnificativ crescut,
- cu risc de perforații 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 puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.**

**3. Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.**

**4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.**

**Pacienții pediatrici:** Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

**V. Doza recomandată și mod de administrare:** Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.

**Pacienții vârstnici:** Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere 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 pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale  $> 3 \times$  LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

**Ajustări ale dozei:** se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

**IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- b) criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c) apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d) apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- e) apariția ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;
- f) scăderea fracției de ejeție 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) apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
- i) apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- j) apariția evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;
- k) apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m) apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
- n) creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei  $> 1,5$  până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib
- o) creșterea bilirubinei totale  $> 3 \times$  limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;
- p) În cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:
  - **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN:** se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale
  - **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor  $> 8 \times$  LSN:** se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de



hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmaticice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor  $> 3 \times$  LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

- **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor  $> 3 \times$  LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei  $> 2 \times$  LSN:** Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT  $> 3 \times$  LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

**V. Durata tratamentului:** Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului**

Pacienții vor fi monitorizați:

1. imagistic, prin examen CT/RMN;
2. periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
3. periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);
4. periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
5. periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
6. periodic, pentru depistarea modificărilor FEVs;
7. periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmaticice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
8. periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție 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 desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM**

#### **I. Indicații:**

Carcinomul medular tiroidian agresiv și simptomatic, la pacienți 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) Vârsta  $> 5$  ani
- c) ECOG 0 - 2
- d) poate beneficia de tratament și 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 condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- f) Valori normale ale TA ( $< 150/90$  mmHg)

g) Statusul mutației RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienții la care mutația 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 inițiere a tratamentului va fi luată individual, în funcție de evaluarea raportului risc-beneficiu.

### **III. Criterii de excludere:**

- a) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)
- c) Sarcină/alăptare
- d) Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
- f) Istoric de torsada vârfulor
- g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida și Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid și 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 intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
  - d) Insuficiență cardiacă - La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
  - e) Alungirea intervalului QT - este dependența de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la inițierea tratamentului, la 1, 3, 6 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puțin un an. Se recomandă și monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleași perioade.
- După reducerea dozei de vandetanib datorită alungirii QT, trebuie aplicată aceeași schemă de monitorizare, precum și după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.
- Pacienții 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 diareei, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc și 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) Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienții tratați cu vandetanib. Majoritatea creșterilor concentrațiilor 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 concentrațiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.

h) Boală interstițială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib și unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt și trebuie inițiată prompt investigarea acestora.

Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv și 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 și observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu și fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie și 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 apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

#### **VI. Forma de administrare:**

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeași oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicația medicului curant.

Doze la copii și adolescenți

| Aria suprafetei corporale (m <sup>2</sup> ) | Doza inițială (mg) <sup>a)</sup>                              | Creșterea dozei (mg) <sup>b)</sup> atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei inițiale | Scăderea dozei (mg) <sup>c)</sup>                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 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 |

<sup>a)</sup> Doza inițială este doza cu care trebuie început tratamentul.

<sup>b)</sup> Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m<sup>2</sup> nu au fost investigate în studiile clinice la copii și adolescenți.

<sup>c)</sup> Pacienții cu o reacție adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puțin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacțiile adverse s-au remis complet.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

#### **VII. Monitorizare:**

- imagistic - CT/RMN inițial la 3 luni după inițierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni
- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni
- TA și EKG (interval QTc) și electroliți (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant

- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni

La pacienții 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:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrică, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrică, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM**

### **I. Definiția afecțiunii** - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare a genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

### **II. Criterii de includere:**

- a) vârstă > 18 ani
- b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
- c) mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă
- d) fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată (inclusiv inhibitori de tirozinaza 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 mutației EGFR activatoare și pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice și ulterior la detectarea mutației să se treacă la administrarea de afatinubum.

### **III. Criterii de excludere:**

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. insuficiență renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinib la pacienții cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializați)
3. insuficiență hepatică severă
4. boală pulmonară interstițială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA

7. alăptarea, sarcina.

Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați 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 administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea afatinib.

2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu afatinib și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

#### IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii afatinib.

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30$  mL/min).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu afatinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE  $> 1$ ) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

| Reacții adverse CTCAE3 <sup>*a)</sup>                              | Dozele recomandate                                   |                                                            |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Grad 1 sau Grad 2                                                  | Nu necesită întrerupere <sup>*b)</sup>               | Nu necesită ajustarea dozei                                |
| Grad 2 (prelungită <sup>*c)</sup> sau intolerabilă) sau Grad $> 3$ | Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1 <sup>*b)</sup> | Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg <sup>*d)</sup> |

Notă

<sup>\*a)</sup> Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

<sup>\*b)</sup> în caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

\*<sup>c</sup>) > 48 de ore de diaree și/sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie

\*<sup>d</sup>) 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 interstițială, trebuie întreruptă administrarea afatinibului și inițiat tratamentul corespunzător.
- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu afatinib.
- apariția reacțiilor 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 insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării afatinibului
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu afatinib
- reducerea fracției de ejeție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariția insuficienței 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 apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **VII. Monitorizarea tratamentului**

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE(VS).
- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- periodic pentru detectarea insuficienței renale.

#### **VIII. Prescriptori.**

Inițierea 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 desemnați

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 165, cod (L01XE14): DCI BOSUTINIBUM**

#### **I. Indicație:**

Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv

## **II. Criterii de includere:**

- pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică cu cromozom Philadelphia și/sau BCR-ABL pozitiv în fază cronică, fază accelerată sau fază blastică, tratați anterior cu unul sau mai mulți inhibitori de tirozinază și la care administrarea de imatinib, nilotinib și dasatinib nu este considerată o opțiune terapeutică adecvată.

## **III. Criterii de excludere de la tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică

## **IV. Tratament:**

Doze:

- doza uzuală este de 500 mg/zi, în administrare continuă.
- tratamentul se continuă în mod cronic, până la o eventuală apariție a eșecului terapeutic.

Ajustări sau modificări ale dozei:

- Manifestări toxice hematologice (neutropenie, trombocitopenie) - reduceri de doză

recomandate:

- dacă numărul absolut de neutrofile este  $< 1000/\text{mmc}$  și/sau trombocite sub  $50.000/\text{mmc}$ : se oprește bosutinibul până la creșterea neutrofilelor peste  $1000/\text{mmc}$  și a trombocitelor peste  $50.000/\text{mmc}$ .

- se reia tratamentul la aceeași doză dacă corecția 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 apariției unei toxicități non-hematologice semnificativă din punct de vedere clinic, de intensitate moderată sau severă, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt și acesta poate fi reluat cu doza de 400 mg o dată pe zi, imediat după dispariția toxicității. 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  $2.5 \times$  și poate fi reluat apoi la 400 mg.

- dacă scăderea transaminazelor sub valoarea  $2.5 \times$  durează peste 4 săptămâni, este de luat în considerare oprirea tratamentului cu bosutinib.

- de asemenea, dacă apar creșteri ale transaminazelor  $\geq 3 \times$  față de limita superioară a normalului concomitent cu o hiperbilirubinemie  $> 2 \times$  limita superioară a normalului, iar fosfataza alcalină este sub  $2 \times$  limita superioară a normalului, tratamentul cu bosutinib trebuie întrerupt.

- Diaree severă (grad 3 - 4 conform Criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE)): întrerupere și reluare la doza de 400 mg după scăderea toxicității la un grad  $\leq 1$ .

- insuficiență renală moderată (valoarea CrCL între 30 și 50 ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 400 mg zilnic

- insuficiență renală severă (valoarea CrCL  $< 30$  ml/min, calculată pe baza formulei Cockcroft-Gault), doza recomandată de bosutinib este de 300 mg zilnic

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemiaQSLQrg](http://www.leukemiaQSLQrg)).
  - monitorizare hepatică și renală;
  - risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia
  - precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu bosutinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
  - Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea bosutinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
  - Patologia gastrointestinală preexistentă poate interfera cu administrarea de bosutinib.
- Criterii de întrerupere a tratamentului:
1. Intoleranța la tratament
  2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente ([www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org)).

#### **V. Prescriptori:**

- inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM**

**Indicație:** Melanomul malign

#### **I. Indicații:**

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

#### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

#### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF\*)

---

\*) Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi rețrațați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)



#### **IV. Tratament**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

1. Evaluare clinică și 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 și evaluată histopatologic
5. Examen ORL
6. Examen ginecologic și urologic
7. Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariție a prelungirii intervalului QT
8. Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește 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 apariția unei toxicități inacceptabile.

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleași 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 menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același 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 pacienți:**

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (> 65 de ani).

Insuficiență renală - la pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați

Insuficiență hepatică - la pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați.

Alăptarea - nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și 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 fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și

câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficiența contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește 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 potențiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

#### **Asocierea cu alte medicamente:**

##### **a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente**

- Vemurafenib crește 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 precauție și trebuie monitorizat INR.

- Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudență și luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației 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 influențează 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 menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic.

- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) și bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN).

Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

#### **Modificarea dozei în funcție de gradul oricărui evenimente adverse (EA):**

##### **A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):**

- se menține doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

##### **B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3**

- Prima apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați 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 apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului

- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

- A 3-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei

- Întrerupeți permanent.

##### **C. Grad 4**

- Prima apariție a oricărui EA de grad 4

- Întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).

- A 2-a apariție a oricărui EA de grad 4 sau persistența oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei

- Întrerupeți permanent.

#### **Observații:**

- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție 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 același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic

- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib

- EKG, ionograma serică și examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariție a prelungirii intervalului QT.

- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităților oftalmologice

- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

**VI. Efecte secundare** care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor

Reacție de hipersensibilitate - au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice - au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere - s-a raportat reapariția leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați 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 precauție 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 pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electroliților (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, înaintea inițierii tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea și la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice și ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecțiuni maligne - datorită mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS. Trebuie cântărite cu atenție beneficiile și riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită și ocluzie a venei retiniene la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie monitorizați oftalmologic cu atenție.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei și a lipazei serice precum și prin teste imagistice. Pacienții trebuie atent monitorizați 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 și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa 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 creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută.

Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate ușoară până la severă. Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuiți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară  $\geq 30$ ), pentru a fi protejați 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 și clinice) în absența beneficiului clinic.
- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 167, cod (L01XE16): DCI CRIZOTINIBUM**

#### **I. Indicații**

1. Tratamentul de prima intenție al adulților cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).
2. Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)
3. Tratamentul adulților 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 și/sau imunohistochimic, efectuat printr-o testare validată.
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renale adecvate

#### **III. Criterii de excludere**

- insuficiență hepatică severă
- hipersensibilitate la crizotinib sau la oricare dintre excipienți

#### **IV. Posologie**

Doza: 250 mg/de două ori pe zi administrate continuu (fără pauză).

Reducerea dozei se poate face din cauza toxicității 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) și biochimice.

- Efectele toxice vor fi urmărite anamnestice, clinic, EKG, radiografie pulmonară, hemoleucogramă, probe biochimice hepatice și renale.

#### **VI. Întreruperea tratamentului**

- Insuficiență hepatică severă
- Prelungirea intervalului QTc de gradul 4
- Pneumonită
- Creșterea de gradul 2, 3 sau 4 a ALT sau AST concomitent cu creșterea 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:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 168, cod (L01XE17): DCI AXITINIBUM**

#### **I. Definiția afecțiunii - Carcinomul renal**

Axitinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom renal în stadiu avansat după eșecul 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, evidențiată utilizând criteriile RECIST

- vârstă > 18 ani
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță:
- 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
- insuficiență 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 și pentru care nu există dovezi de rezoluție documentate endoscopic
- diateze hemoragice, coagulopatii
- plăgi dehiscente
- fracturi, ulcere, leziuni greu vindecabile
- sarcină.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C)

### **Atenționări:**

- Axitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc pentru evenimente arteriale embolice și trombotice sau care au astfel de antecedente.
- Dacă pentru un eveniment hemoragic este necesară intervenția medicală, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu axitinib.
- Terapia cu axitinib trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală programată; decizia de reîncepere a terapiei cu axitinib după intervenția chirurgicală trebuie să se bazeze pe judecata clinică privind vindecarea adecvată a plăgii.
- Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu axitinib.
- Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu axitinib.

### **IV. Tratament**

#### **Doza recomandată și mod de administrare:**

Doza recomandată este de axitinib 5 mg de două ori pe zi.

**Pacienții vârstnici** (cu vârsta  $\geq 65$  ani): Nu este necesară ajustarea dozei

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei.

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Se recomandă scăderea dozei în cazul administrării axitinib la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (de exemplu, doza inițială trebuie scăzută de la 5 mg de două ori pe zi la 2 mg de două ori pe zi). Nu se recomandă administrarea de axitinib pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

**Ajustări ale dozei:** Este recomandată creșterea sau scăderea dozei, în funcție de siguranța și toleranța individuală.

Doza poate fi crescută la axitinib 7 mg de două ori pe zi la pacienții care tolerează doza inițială de 5 mg de două ori pe zi fără reacții adverse  $>$  gradul 2 (adică fără reacții adverse severe, în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse [CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events]) timp de două săptămâni consecutive, cu excepția cazului în care tensiunea arterială a pacientului este mai mare de 150/90 mmHg sau pacientului i se administrează tratament antihipertensiv.

Ulterior, utilizând aceleași criterii, doza poate fi crescută la maximum 10 mg axitinib de două ori pe zi la pacienții 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 și, în continuare, la 2 mg de două ori pe zi.

#### **Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:**

1. agravarea insuficienței cardiace necesită fie întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului fie reducerea dozei de axitinib
2. persistența hipertensiunii arteriale, în pofida utilizării medicamentelor antihipertensive impune reducerea dozei de axitinib; la pacienții care dezvoltă hipertensiune arterială severă, se impune întreruperea temporară a axitinibului și reinițierea tratamentului cu o doză mai mică, după ce pacientul devine normotensiv.
3. prezența 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. insuficiența hepatică moderată impune scăderea dozei de axitinib (a se vedea mai sus)

6. scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng impune reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului

7. apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea definitivă a terapiei

8. apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului

9. apariția evenimentelor trombotice venoase impun oprirea terapiei

10. apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului

**Perioada de tratament:** Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic, prin examen CT/RMN
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de insuficiență cardiacă
- periodic, pentru evaluarea FE<sub>vs</sub>
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea hipertensiunii arteriale și tratați corespunzător, cu terapie antihipertensivă standard; dacă se întrerupe axitinib, pacienții cărora li se administrează medicamente antihipertensive trebuie monitorizați pentru a depista apariția hipotensiunii arteriale.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat pentru apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă
- periodic, pentru evaluarea funcției tiroidiene
- periodic pentru detectarea creșterii valorilor hemoglobinei sau hematocritului
- periodic, sau ori de câte ori este necesar pentru apariția evenimentelor venoase embolice și trombotice și a evenimentelor arteriale embolice și trombotice
- periodic pentru depistarea simptomelor de perforație gastro-intestinală sau fistule sau altor tulburări gastro-intestinale
- periodic pentru detectarea afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat
- periodic pentru depistarea agravării proteinuriei și apariția sau agravarea insuficienței renale
- periodic pentru identificarea disfuncției 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 desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM**

#### **I. Indicație**

##### **1. Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)**

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

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

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

##### **3. Policitemia vera (PV)**

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



#### **4. Boala grefa-contra-gazda (bGcG)**

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

#### **II. Criterii de includere**

##### **Mielofibroza**

Tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:

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

##### **Policitemia Vera**

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

##### Rezistența la hidroxiuree:

1. Tromboze sau hemoragii

sau

2. Simptome persistente legate de boală

sau

După 3 luni de tratament cu HU la o doză  $\geq 2$  g/zi:

a. Necesar de flebotomii pentru a menține nivelul hematocrit  $< 45\%$

sau

b. Numărul de leucocite  $> 10 \times 10^9/l$  și numărul de trombocite  $> 400 \times 10^9/l$

sau

c. Reducerea splenomegaliei  $\leq 50\%$  sau eșec în obținerea dispariției simptomatologiei

determinate de splenomegalie

##### Intoleranța la hidroxiuree

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

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

sau

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

sau

c. Hemoglobină  $< 10$  g/dl

Sau

2. Toxicitate non-hematologică 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

##### **Boala grefa-contra-gazdă**

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

#### **III. Criterii de excludere de la tratament**

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

#### **IV. Criterii de diagnostic:**

##### **A. Mielofibroza primară**

(Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

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

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

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

- Post PV:
 

Criterii necesare (obligatorii):

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

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

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

Criterii necesare (obligatorii):

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

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

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

##### **C. Policitemia vera**

(Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

Criterii majore

1. Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.

2. Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).

3. Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.

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

- Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

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

#### **D. Boala grefa-contra-gazdă**

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

##### **1. BOALA GREFĂ CONTRA GAZDA ACUTĂ**

Principalele organe afectate în cadrul BGcG acuta sunt reprezentate de piele, tractul gastrointestinal și ficatul. Diagnosticul de BGcG acut poate fi stabilit pe baza semnelor clinice la pacienții ce prezintă erupție cutanată specifică, crampe abdominale însoțite de diaree și nivele crescute ale bilirubinei serice până la 100 de zile post TCSH.

Se recomandă biopsierea organelor afectate în condițiile în care este posibil. Examenul histopatologic reprezintă cea mai sensibilă metodă de diagnostic a BGcG.

#### **STADIALIZAREA BOLII DE GREFA CONTRA GAZDĂ ACUTĂ**

| STADIU | CUTANAT                                                                                                                     | HEPATIC                      | DIGESTIV                                          |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|
| 0      | Fără eritem                                                                                                                 | Bilirubina<br>< 2 mg/dl      | Fără sau < 500 ml diaree/zi                       |
| 1      | Eritem maculopapular pe <25% din suprafața corporală fără alte simptome                                                     | Bilirubina<br>2 - < 3 mg/dl  | Diaree 500 - 1000 ml/zi<br>Greață și Vărsături    |
| 2      | Eritem maculopapular cu prurit sau alte simptome ce acoperă 25 - 50% s.c. sau descumare locală                              | Bilirubina<br>3 - < 6 mg/dl  | Diaree > 1000 - 1500 ml/zi<br>Greață și Vărsături |
| 3      | Eritrodermie generalizată sau erupție aculară, papulară sau veziculară simptomatică cu bule sau descumare pe ≥ 50% din s.c. | Bilirubina<br>6 - < 15 mg/dl | Diaree > 1500 ml/zi<br>Greață și Vărsături        |
| 4      | Dermatita exfoliativă generalizată sau dermatita ulcerativă sau leziuni buloase                                             | Bilirubina<br>≥ 15 mg/dl     | Crampe abdominale severe<br>+/- ileus             |

#### **GRAD**

| GRAD                      | STADIU  |         |          |
|---------------------------|---------|---------|----------|
|                           | Cutanat | Hepatic | Digestiv |
| 0 (Fără)                  | 0       | 0       | 0        |
| I (Ușor)                  | 1 - 2   | 0       | 0        |
| II (moderat)              | 2 - 3   | 1       | 1        |
| III (sever)               | 2 - 3   | 2 - 3   | 2 - 3    |
| IV (amenințător de viață) | 2 - 4   | 2 - 4   | 2 - 4    |

## 2. BOALA GREFĂ CONTRA GAZDA CRONICĂ

BGcG cronică se aseamănă cu bolile autoimune sau alte tulburări de natură imunologică cum ar fi sclerodermia, sindromul Sjogren, colangita biliară primară, bronșiolita obliterantă sau citopenii imune.

Manifestările apar în medie la 4 - 6 luni după alloTCSH, când se reduce tratamentul imunospresor.

BGcG acuta reprezintă principalul factor de risc pentru dezvoltarea BGcG cronică.

Manifestările clinice ale BGcG cronică sunt expuse în tabelul de mai jos:

| Organ                      | Diagnostic*                                                                                           | Distinctive**                                                                                                         | Alte caracteristici                                                             | Comune                                                                                       |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Piele                      | Poikiloderma, Lichen plan, Lichen sclerotic, modificări sclerotice, modificări asemănătoare cu morfea | Depigmentare                                                                                                          | Disfuncții glande sudoripare, Ihtioza, Keratoza pilară, Hiper și hipopigmentări | Prurit, Erupție maculopapulară, Inflamație                                                   |
| Cavitate orală             | Lichen plan, placard hiperkeratotic, Limitarea deschiderii gurii (secundar sclerozei)                 | Xerostomie, mucocel, atrofia mucoasei, pseudomembrane, ulcere                                                         | Fără                                                                            | Gingivita, mucozita, eritem, durere.                                                         |
| Organe genitale (feminine) | Stenoza vaginală, leziuni cicatriciale, leziuni asemănătoare Lichenului plan                          | Eroziuni, fisuri, ulcere                                                                                              | Fără                                                                            | Fără                                                                                         |
| Tub digestiv               | Formare de membrane esofagiene, stenoze sau stricturi esofagiene (până în 1/3 medie)                  | Fără trăsături distinctive                                                                                            | Insuficiența pancreatică                                                        | Anorexie, scădere ponderală, greață, vărsături, diaree<br>Incapacitate de a lua în greutate. |
| Plămâni                    | Bronșiolita obliterantă (Dg prin biopsie)                                                             | Bronșiolita obliterantă (Dg prin probe ventilatorii și examen radiologic)                                             | Fără                                                                            | Bronșiolita obliterantă cu pneumonie organizată                                              |
| Mușchi și articulații      | Fasceita, rigiditate articulară, contracturi                                                          | Miozita, polimiozita                                                                                                  | Edem, crampe muscular, artralgi, artrite                                        | Fără                                                                                         |
| Ochi                       | Fără modificări diagnostice                                                                           | Uscăciune, durere, senzație de nisip în ochi. Cicatrici conjunctivale, Keratoconjunctivita sicca<br>Keratina punctată | Fotofobie<br>Hiperpigmentare perioculară<br>Blefarita                           | Fără                                                                                         |
| Hepatic                    | Fără modificări diagnostice                                                                           | Fără trăsături distinctive                                                                                            | Fără                                                                            | Creșterea bilirubinei, a fosfatazei alcaline                                                 |

|                                           |                             |                                                                                                  |                                                   |                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                             |                                                                                                  |                                                   | serice sau transaminazelor de 2 ori peste limita normală                                                               |
| Unghii                                    | Fără modificări diagnostice | Distrofie, fragilitate, striuri, căderea unghiei, onicoliza Pterigium unghial                    | Fără                                              | Fără                                                                                                                   |
| Păr                                       | Fără modificări diagnostice | Apariția de zone de alopecie cicatrizantă sau non-cicatrizantă, leziuni de scalp papuloscuamoase | Rădarea părului neexplicată, Încărunțirea precoce | Fără                                                                                                                   |
| Măduva osoasă Hematogena și sistemul imun | Fără modificări diagnostice | Fără trăsături distinctive                                                                       | Fără                                              | Trombocitopenie, eozinofilie, limfopenie, hiper- și hipogammaglobuline mie, autoanticorpi (AHAI, PTI), sindrom Raynaud |
| Altele                                    | Fără modificări diagnostice | Fără trăsături distinctive                                                                       |                                                   | Poliserozite, neuropatie periferică, sindrom nefrotic, miastenia gravis Cardiomiopatie și tulburări de conducere       |

\*) modificări suficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronică.

\*\*) modificări întâlnite în BGcG cronică, dar insuficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronică.

Pentru stabilirea diagnosticului este necesar:

- prezența a cel puțin unei modificări diagnostice din tabelul de mai sus sau

- prezența a cel puțin unei modificări distinctive cu diagnostic confirmat prin biopsie, teste de laborator sau radiologice în același organ sau în alte organe

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

#### **V. Tratament:**

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

Doze:

#### **• Mielofibroza primară/secundară:**

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100.000/mm<sup>3</sup> și 200.000/mm<sup>3</sup>, și

- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200.000/mm<sup>3</sup>.

Există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50.000/mm<sup>3</sup> și < 100.000/mm<sup>3</sup>. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.

#### Ajustările dozei:

- dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50.000/mm<sup>3</sup> sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm<sup>3</sup>. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100.000/mm<sup>3</sup>, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

#### Insuficiența renală:

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

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

Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între 100.000/mm<sup>3</sup> și 200.000/mm<sup>3</sup>.

Doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200.000/mm<sup>3</sup>.

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

#### Insuficiența hepatică:

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

#### • **Policitemia vera (PV)**

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

#### Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.

- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.

- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.

- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

#### Insuficiența renală:

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

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

#### Insuficiența hepatică:

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

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

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

#### • **Boala grefa-contra-gazdă**

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

#### Ajustările dozei

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

Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în tabelul următor:

| Parametru de laborator                                                                     | Recomandări privind dozarea                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Număr de trombocite < 20.000/mm <sup>3</sup>                                               | Se reduce doza cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este $\geq$ 20.000/mm <sup>3</sup> în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz contrar, se menține doza redusă. |
| Număr de trombocite < 15.000/mm <sup>3</sup>                                               | Se oprește temporar tratamentul până când numărul de trombocite $\geq$ 20.000/mm <sup>3</sup> , apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.                                                           |
| Număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq$ 500/mm <sup>3</sup> până la < 750/mm <sup>3</sup> | Se reduce doza cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN > 1.000/mm <sup>3</sup> .                                                                                                               |
| Număr absolut de neutrofile < 500/mm <sup>3</sup>                                          | Se oprește temporar tratamentul până când NAN > 500/mm <sup>3</sup> , apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. Dacă NAN > 1.000/mm <sup>3</sup> , se poate relua administrarea cu doza inițială.   |
| Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică)    | > 3,0 la 5,0 x limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea cu o valoare de doză mai mică, până când $\leq$ 3,0 x LNS.                                                                    |
|                                                                                            | > 5,0 la 10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală                                                                                                        |
|                                                                                            | $\leq$ 3,0 x LNS. Dacă bilirubinemia totală $\leq$ 3,0 x LNS, administrarea poate                                                                                                                                   |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este $\leq 3,0 \times \text{LNS}$ după 14 zile, se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică.                                    |
|                                                                          | $> 10,0 \times \text{LNS}$ : Se oprește temporar tratamentul până când bilirubinemia totală $\leq 3,0 \times \text{LNS}$ , apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. |
| Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare hepatică) | $> 3,0 \times \text{LNS}$ : Se continuă administrarea dozei cu o valoare de doză mai mică, până când bilirubinemia totală este $\leq 3,0 \times \text{LNS}$ .                        |

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

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

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

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

#### Insuficiență renală

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

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

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

#### Insuficiență hepatică

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

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

#### Mod de administrare.

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

#### Monitorizarea tratamentului:

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).



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

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

a) Pentru indicațiile mielofibroză primară/secundară și policitemie vera tratamentul trebuie întrerupt:

- după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condițiile administrării dozei maxime tolerat
- definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

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

#### **VII. Prescriptori:**

Pentru indicațiile mielofibroză primară/secundară și policitemie vera inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

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

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

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 170, cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM**

#### **A. CARCINOM HEPATOCELULAR**

##### **I. Indicația terapeutică**

A. Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere în tratament**

- vârsta  $\geq 18$  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 pacienților deja diagnosticați cu ciroză
  - Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecție, transplant hepatic, ablație locală, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Eșec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranță bună la tratamentul anterior cu Sorafenib, definită prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puțin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
  - Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
  - Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
  - status de performanță ECOG - 0, 1

### **2. Criterii de excludere**

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib
- oprirea definitivă a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicității legate de Sorafenib
- afectare cardiacă (în opinia medicului curant)
- insuficiență hepatică scor Child-Pugh B sau C

## **III. Doze și 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 aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași 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 și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității 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 și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP) / sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară - se găsesc în RCP-ul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

#### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

##### **Înainte de inițierea tratamentului:**

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totală)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și 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 :

- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)**

##### Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child- Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

##### Infecții

Regorafenib a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

##### Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

##### Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

##### Ischemie cardiacă și infarct

La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/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 și a riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenib trebuie oprită definitiv.

### Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

### Anevrisme și disecții arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

### Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

### Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

**V. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

## **B. TUMORI GASTROINTESTINALE**

### **I. Indicația terapeutică**

Regorafenib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST - GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastatice, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **1. Criterii de includere în tratament**

- vârstă  $\geq 18$  ani
- GIST nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic
- Imatinib și sunitinib ca regimuri anterioare de tratament, cu progresia bolii sau intoleranță la imatinib, precum și progresia bolii sau intoleranță la sunitinib
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță (în opinia medicului curant)
- Status de performanță ECOG 0, 1

#### **2. Criterii de excludere**

- Sarcină/alăptare
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diateză hemoragică
- Insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C

### **III. Doze și 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 aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași 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 și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității 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.

Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP) /sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului se regăsesc în RCP-ul produsului.

Regorafenib trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

#### Insuficiența hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

#### Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

#### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

#### **IV. Monitorizarea tratamentului**

##### **Înainte de inițierea tratamentului:**

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totală
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelele pentru determinarea proteinuriei
- TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis - dacă nu a fost efectuată 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 :

- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)**

#### Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenib nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

#### Infecții

Regorafenib a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenib.

#### Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenib.

#### Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenib la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

#### Ischemie cardiacă și infarct

Pacienții cu cardiopatie ischemică în antecedente trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor clinice de ischemie miocardică. La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Stivarga până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Stivarga trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Stivarga trebuie oprită definitiv.

#### Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenib trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

#### Anevrisme și disecții arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiunea arterială sau antecedente de anevrism.

#### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

#### Sarcina

Regorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

#### Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenib.

#### Interacțiuni cu alte medicamente

Regorafenib interacționează cu mulți alți agenți - este necesară verificarea interacțiunilor medicamentoase.

**V. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM**

#### **I. Indicații:**

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

#### **II. Criterii de includere**

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Funcție hepatică adecvată

#### **III. Criterii de excludere**

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)

- Pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin 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 inițierea tratamentului cu Dabrafenib

- Anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienții Dabrafenib
- Insuficiență 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 și IV (CT de regiune toracică nativ + substanță de contrast și CT abdomen nativ+substanță 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 înainte de o masă 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 funcție de gradul (CTC-AE\*) oricăror evenimente adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Opriți permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți 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:**

- hemoleucograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înainte fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic

- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic și imagistic - CT torace și abdomen nativ și cu substanța de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și/sau non-cutanate

- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înainte de inițierea 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 oftalmologic și monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu dabrafenib și 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 și clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmică, creatinină  $> 1,5 \times \text{LSN}$ ) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este  $\geq 38,5^{\circ} \text{C}$  (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM**

#### **Indicație: Melanomul malign**

##### **I. Indicații:**

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.
2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

##### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),  
**sau**
- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
- Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)
- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.



### III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF\*)

---

\*) Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi rețrați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale 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 indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicația de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurența (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 înghițite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității 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 aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

#### Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  de ani).

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală

severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv).

Pacienții 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 inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește 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 potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

#### **Modificarea dozei:**

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse** - Grad (CTC-AE)\* pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

a. Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

b. Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

c. Grad 4 - Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

#### **Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:**

- Doza inițială - 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 inițială - 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 și 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 și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește 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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție 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 același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

## **VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

**Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor:**

**Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC)** - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

**Melanom primar, nou apărut** - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și 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 și 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 și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație 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 și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

**Afectare vizuală** - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației 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 și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au

răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

**Scădere FEVS/Insuficiență 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.

**Insuficiență renală** - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

**Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită** - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

**Erupții 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 subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice.

Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

**Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP)** - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

#### **Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului**

- **Decesul pacientului**
- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
- **Decizia** medicului sau a pacientului

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM**

### **I. Indicații terapeutice**

- Pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistență la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranță la dasatinib sau nilotinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I

- Pacienți cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistență la dasatinib, care prezintă intoleranță la dasatinib și pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutația T315I.

## **II. Criterii de includere în tratament**

- Adulți cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutație genetică denumită mutație T315I:

- leucemie mieloidă cronică (LMC)
- leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

## **III. Criterii de excludere**

- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani  
- alergii la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament  
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorită riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreze pe parcursul tratamentului)

## **IV. Tratament**

### **Doze**

- doza inițială 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 pacienții cu LMC-fază cronică care au obținut 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 și factorii de creștere 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 și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.  
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:

- creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la  $\leq$  Gradul 1;
- Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la  $<$  Gradul 2;
- Pancreatită de gradul 4: se oprește administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN)  $< 1,0 \times 10^9/l$  sau trombocite  $< 50 \times 10^9/l$  sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
  - prima apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și trombocite  $\geq 75 \times 10^9/l$
  - a doua apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  și trombocite  $\geq 75 \times 10^9/L$
  - a treia apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și trombocite  $\geq 75 \times 10^9/l$

- în cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).

- afectarea funcției hepatice: (creștere 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

- apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se monitorizează funcția hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la  $\leq$  Gradul 1 ( $< 3$  x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

- apariție la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia cu doza de 15 mg după recuperare la  $\leq$  Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului

- apariție la doza de 15 mg: se oprește administrarea ponatinib

- creșterea AST sau ALT  $\geq 3$  x VN concomitent cu creșterea bilirubinei  $> 2$  x VN și a fosfatazei alcaline  $< 2$  x VN: se oprește administrarea ponatinib

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

- înaintea începerii tratamentului

- evaluarea funcției cardiace și vasculare.

- hemoleucogramă completă

- lipaza.

- markerii virali (Ag HBs)

- evaluarea funcției 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 indicațiilor medicului.

- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic

- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament și 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

- reacții adverse severe (pancreatita grad 4; insuficiența 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

- eșecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

#### **VII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 174 cod (L01XE26): DCI  
CABOZANTINIBUM**

## **1. CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)**

### ***I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):***

Cabozantinib este indicat în tratamentul carcinom cu celule renale în stadiu avansat:

1. Ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil (conform IMDC).

2. La pacienți adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe aceste indicații și linii de tratament, se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### ***II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament***

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

Pentru indicația nr 1:

- vârstă  $\geq 18$  ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
- pacienții cu carcinom cu celule renale netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil conform IMDC

- status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2

- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

Pentru indicația nr 2:

- vârstă  $\geq 18$  ani

- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale

- o Pacienții cu alte tratamente anterioare, inclusiv citokine și anticorpi care au ținut VEGF, receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) sau liganzii acestuia

- o Pacienți cu metastaze cerebrale tratate

- o Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

- o Efecte adverse intolerabile la terapia anterioară (tratament anterior întrerupt definitiv datorită toxicității)

- status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2

- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

#### **CRITERII DE EXCLUDERE**

Pentru indicația nr 1:

- pacienții cu status de performanță  $> 2$
- pacienții cu carcinom cu celule renale cu risc favorabil conform criteriilor IMDC
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Pentru indicația nr 2:

- pacienții cu status de performanță  $> 2$
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### **III. Doza și mod de administrare**

Pentru carcinomul cu celule renale 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 înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/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 puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariție a reacțiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

### **IV. Monitorizarea tratamentului:**

#### **ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:**

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandetele pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și 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:

- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenție 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 și evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

##### Pacienți cu insuficiență renală



Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți.

#### Pacienți cu insuficiență cardiacă

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

#### Femei aflate la vârstă fertilă/contracepție

Femeilor aflate la vârstă fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerii pacienților de sex masculin tratați cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

#### Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidențiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cabozantinibul și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potențiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu cabozantinib și timp de cel puțin 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. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):**

Cabozantinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale 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  $\geq 18$  ani
- Carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil
- Tratament anterior cu Sorafenib
- Progresie după cel puțin un tratament sistemic anterior pentru CHC
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)

- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)

- Scor Child-Pugh A

- Status de performanță ECOG - 0, 1

#### **CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)

- Terapie anterioară cu Cabozantinib

### **III. Tratament și 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. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și 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 puțin de 12 ore până la următoarea doză.

#### **Ajustări ale dozelor**

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/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 puțin de 12 ore până la următoarea doză

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariție a reacțiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

#### **Insuficiența hepatică**

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți.

#### **Insuficiență renală**

Cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### **Vârstnici**

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinib la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

#### **ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:**

- Hemoleucograma cu formula leucocitară

- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, 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:*

- *Eșecul tratamentului (pacienții cu progresie radiologică sau clinică)*
- *Efecte secundare (toxice) nerecuperate*
- *Decizia medicului*
- *Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul*

*VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - a se vedea cap VI de la pct. 1*

*VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM**

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- 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**

- pacienții adulți (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\*)
  - pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie sau în în asociere cu bendamustina și rituximab (BR)
  - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienții adulți (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
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
  - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
  - căroră li s-a administrat cel puțin 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 și dozări)

---

\*) Pacienții adulți cu LLC netratați anterior care sunt în tratament cu ibrutinib în monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax dacă se consideră necesar conform modului de administrare din RCP).

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcină
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

### **IV. TRATAMENT:**

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg

- capsule, concentrație 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<sup>2</sup> IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> IV, ziua 1, ciclurile 3 - 7

#### **- Pentru tratamentul asociat cu R în MW**

- Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2 - 6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri.

- Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m<sup>2</sup>, în primul ciclu, Ziua 1, și la o doză de 500 mg/m<sup>2</sup> 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 și 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 împărțită între ziua 1 (100 mg) și 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, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic

În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi. În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare. Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

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 aceeași zi

### **Mod de administrare**

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină
- La pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare
- La pacienții cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei

### **Ajustarea dozelor**

- Terapia cu ibrutinib trebuie întreruptă în cazul apariției insuficienței cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz de toxicități non-hematologice de grad  $\geq 3$ , în caz de neutropenie de grad  $\geq 3$  însoțită de infecție sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea inițială (de recuperare), se reia terapia cu ibrutinib la doza recomandată conform tabelelor de mai jos.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficiență cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:

| <b>Evenimente adverse</b>                                             | <b>Apariția toxicității</b> | <b>Modificarea dozei în LCM după recuperare</b>   | <b>Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Insuficiență 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             |                                                    |
| Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4<br>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:

| <b>Evenimente adverse</b>                         | <b>Apariția toxicității</b> | <b>Modificarea dozei în LCM după recuperare</b> | <b>Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare</b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Toxicități 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 infecție sau febră | A treia                     | se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic | se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic    |

|                                   |         |                                       |                                       |
|-----------------------------------|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Toxicități hematologice de grad 4 | A patra | se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA | se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA |
|-----------------------------------|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|

\*) La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeași doză sau cu o doză mai mică, pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea re apare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei
- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.

- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție 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 aceeași zi, revenind la programul normal în ziua următoare. Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.

#### **Interacțiuni medicamentoase**

- Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie 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 puțin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

- În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.

Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu ibrutinibul cu condiția monitorizării pacienților 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 și periodicitate)**

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstițială.

## **VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT**

- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL și 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: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei și
  - clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.
- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWW (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

## **VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și 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 și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferință cu substanță de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN-ul virusului JC și repetarea evaluărilor neurologice.

### **Particularități:**

#### **Limfocitoza ca efect farmacodinamic**

- după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC/SLL tratați cu ibrutinib, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială și un număr absolut  $> 5000/\text{mmc}$ ), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

## **VIII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:**

- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.

- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- și postoperator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boală pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație 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 pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții 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 precauție și monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
  - testare pentru infecție VHB înainte începerii tratamentului;
  - la pacienții 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 și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală și de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei. Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT. Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toți pacienții, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente

## **IX. PRESCRIPTORI**

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 176, cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM**

### **Cancerul pulmonar**

#### **I. Indicații**



Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

## **II. Criterii de includere:**

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță 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 experiență

- Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică
- Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei antineoplazice (dar nu obligatorie!)

## **III. Criterii de excludere**

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Absența rearanjamentelor genei ALK.

## **IV. Tratament**

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

### **Testarea ALK**

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv. Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

### **Doze**

**Doza recomandată de Ceritinib este 450 mg administrată oral, zilnic, împreună cu alimente în același 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 existența 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 același moment al zilei. Este important ca Ceritinib să fie administrat cu alimente pentru a se atinge expunerea adecvată. Alimentele pot consta într-o masă ușoară până la completă. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, și 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 pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg zilnic, împreună cu alimente.**

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere.

**Reducerea dozelor** se va face conform indicațiilor și 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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- În cazul apariției efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

## **VI. Situații speciale - populații speciale de pacienți**

### **Insuficiență renală**

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație.

### **Insuficiență hepatică**

Pe baza datelor disponibile, ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Trebuie procedat cu precauție deosebită la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă și doza trebuie scăzută cu aproximativ o treime, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 150 mg. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

### **Vârstnici (≥ 65 ani)**

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea ceritinib la copii și adolescenți 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 contracepție extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib și 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 evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metaboliții 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 abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie.

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (examine imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidențierea progresiei imagistice la pacienți 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 poziției nr. 177, cod (L01XE33): DCI**  
**PALBOCICLIBUM**

### **I. Indicații**

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

- în asociere cu un inhibitor de aromatază;
- în asociere cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior.

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

---

\*) În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel: pacienți cu efuziuni masive necontrolate (pleurale, pericardice, peritoneale), limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la pacienți cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonați 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 hormoni (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu;
- vârsta peste 18 ani;
- indice al statusului de performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

### **III. Criterii de excludere din tratament:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.

### **IV. Tratament**

Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare. Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

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

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

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și ulterior o dată pe lună. Înainte de a

începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH.

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

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

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

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

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

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

#### **VI. Întreruperea tratamentului:**

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

- toxicități inacceptabile;

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

#### **VII. Prescriptori:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 178 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB**

**Definiția afecțiunii** - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

#### **I. INDICAȚII:** Osimertinib este indicat pentru:

- Tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB - IIIA, ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)

- Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat, nerezecabil, cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

- Tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)

- Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

- În asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR.

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

- vârstă peste 18 ani

- status de performanță ECOG 0-2

- pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)

- Ca terapie adjuvantă în stadiul IB - IIIA, la Pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) după rezecție tumorală completa

- Ca terapie în stadiul local avansat, nerezecabil, la pacienții cu tumori care prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR, fără progresia bolii în timpul sau după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

- Ca terapie de prima linie, în stadiul local avansat sau metastazat, la Pacienții cu mutații activatoare activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) - monoterapie sau în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe baza de platină

- După terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR în stadiul local avansat sau metastazat la Pacienții cu mutație pozitivă T790M a EGFR; prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicația de terapie după tratament anterior cu alți inhibitori EGFR - pentru indicația de adjuvantă și de linia 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:**

- Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată

- Boală interstițială pulmonară/pneumonită

- Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, 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

- Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă

- Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit

- Sarcina/alăptarea

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

### **IV. Doze și mod de administrare**

#### Monoterapie

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

#### Terapie de asociere

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi atunci când se administrează în asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină. Atunci când osimertinib se administrează în asociere cu alte tratamente, fiecare doză de medicament trebuie modificată, după cum este cazul. Dozele de pemetrexed, cisplatină sau carboplatină trebuie modificate conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului respectiv. Cisplatina și/sau carboplatina trebuie administrate până la 4 cicluri de tratament.

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 aceeași oră în fiecare zi.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

#### Ajustarea dozelor

Întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

#### Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

**V. DURATA TRATAMENTULUI: Tratamentul cu Osimertinib se continua conform indicației, atât timp cât exista beneficii clinice și nu apar toxicități care sa duca la discontinuare.**

Pacienților cu tratament adjuvant trebuie să li se administreze tratamentul până la recidiva bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile. Durata tratamentului mai mare de 3 ani nu a fost studiată.

Pacienților cu cancer pulmonar local avansat sau metastazat trebuie să li se administreze tratamentul cu Osimertinib până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **VI. MONITORIZARE:**

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La Pacienții care prezintă semne de progresie imagistică, prin evaluarea balanței beneficii-riscuri, medicul poate continua tratamentul, atât timp cât considera ca pacientul continuă să aibă un beneficiu clinic.

**VII. PRESCRIPTORI:** Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 179, cod (L01XE36): DCI ALECTINIB**

#### **I. Indicația terapeutică**

**Indicația 1** - Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu status pozitiv pentru kinaza din limfomul anaplazic (ALK).

**Indicația 2** - Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu status pozitiv ALK, tratați anterior cu crizotinib.

**Indicația 3** - Alectinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu NSCLC cu status pozitiv pentru ALK, care prezintă risc crescut pentru recurență.

#### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

##### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT - indicația 1 și 2:**

- vârstă  $\geq 18$  ani,
- neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, confirmat histopatologic, cu mutație ALK pozitivă, stadiile III B sau IV.

- status de performanță ECOG 0-2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

##### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT - indicația 3:**

- vârstă  $\geq 18$  ani,
- neoplasm bronho-pulmonar altul decât cu celule mici rezecat complet, cu mutație ALK pozitivă, cu risc crescut de recurență
- status de performanță ECOG 0-2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

Pacienții sunt stadializați conform AJCC ediția a 8-a, iar pacienții cu risc crescut de recurență, eligibili pentru alectinib în adjuvanță, sunt Pacienții cu stadii de la IB - cu tumori  $\geq 4$  cm (T2a N0), la IIIB (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1).

**CRITERII DE EXCLUDERE - pentru toate indicațiile:**

- Pacienții cu status de performanță  $> 2$
- hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți

**III. Doza și 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).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) trebuie să primească o doză de inițiere de 450 mg administrată de două ori pe zi împreună cu alimente (doză zilnică totală de 900 mg).

**Durata tratamentului**

**Pentru indicația 1 și 2** - tratamentul cu Alectinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile.

**Pentru indicația 3** - Alectinib se administrează pentru maxim 24 de luni.

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor**

Dacă se omite administrarea unei doze planificate de Alectinib, pacienții își pot administra doza respectivă în cazul în care au rămas mai mult de 6 ore până la doza următoare. Pacienții nu trebuie să-și administreze două doze odată pentru a compensa doza omisă. În cazul în care apar vărsături după administrarea unei doze de Alectinib, pacienții trebuie să utilizeze doza următoare la momentul planificat.

**Ajustarea dozelor**

Gestionarea reacțiilor 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 funcție de tolerabilitate. Tratamentul cu Alectinib trebuie întrerupt permanent în cazul în care pacienții nu tolerează doza de 300 mg administrată de două ori pe zi. Recomandările privind ajustarea dozelor sunt disponibile în RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

**Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

**EVALUAREA PRETERAPEUTICĂ** va conține:

- Examine imagistice sugestive pentru definirea stadiului afecțiunii - examen Computer tomograf/RMN/alte explorări (scintigrafie osoasă, PET-CT, etc) în funcție de decizia medicului curant;

- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT ȘI A TOXICITĂȚII:**

- evaluare imagistică la un interval de 8 - 12 săptămâni (în funcție de posibilități)

- evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora

- alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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:

- **Eșecul tratamentului** (pacienți cu progresie radiologică, în absența beneficiului clinic)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

### **Grupe speciale de pacienți**

#### Insuficiență renală

Profilul farmacocinetic al alectinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### Efectul vârstei, greutatei corporale, rasei și sexului

Datele privind pacienții cu valori foarte mari ale greutatei corporale (> 130 kg) nu sunt disponibile

#### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

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 eficiență înaltă pe durata tratamentului și timp de cel puțin 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 și trebuie avertizate cu privire la efectele potențiale 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 poziției nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM**

### **A. Leucemie Acută Mieloida (LAM) cu mutație FLT3**

#### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Leucemie acută mieloida (LAM) cu mutație FLT3

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloida (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/antraciclina și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD]).

#### **III. CONTRAINDICAȚII:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu
- inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice



- satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția
- toxicităților legate de midostaurin
- Sarcina și alăptarea

#### IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență 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, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție 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 inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

##### Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

| Fază                                 | Criterii                                    | Administrarea dozelor de Midostaurin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inducție, consolidare și întreținere | Infiltrate pulmonare de grad 3/4            | Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad $\leq 1$ .                                                                                                                                                                                                          |
|                                      | Alte toxicități nonhematologice de grad 3/4 | Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad $\leq 2$ , apoi se reia administrarea.                                                                                                                                                                                      |
|                                      | Interval QTc > 470 msec și $\leq 500$ msec  | Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la $\leq 470$ msec la începutul ciclului respectiv.<br>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 $\leq 470$ msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. 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 întreținere                | Neutropenie de grad 4 (NAN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) | Se întrerupe administrarea până când NAN are valori ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l) persistă > 2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia. |
|                                  | Toxicitate persistentă de grad 1/2                    | Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.                                                                                                                                                                                                 |
| NAN: Număr absolut de neutrofile |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PRECAUȚII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și 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.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstițială (BPI) sau pneumonită și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții 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 și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

## VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

### B. Mastocitoza sistemică

#### I. Indicația terapeutică: Mastocitoza Sistemică (MS)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale 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 și/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;
- Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte țesuturi;
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2;\*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată).
- Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplinește **1 criteriu major și 1 criteriu minor**, sau **3 criterii minore**.

#### **CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" și "C".**

**Semne "B":** apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (și / sau > 1% prin citometrie în flux) și nivelul seric al triptazei > 200 μg / l
2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

#### **Semne "C":**

Apreciază insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile <1,0 · 10<sup>9</sup>/l, hemoglobină <10 g/dl și/sau trombocite <100. 10<sup>9</sup>/l), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare
2. cu semne de malignitate
3. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
4. splenomegalie - splină palpabilă cu hipersplenism
5. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
6. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală
7. cu mastocite

### **II. Criterii de includere în tratament**

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienții adulți cu:

- Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociată MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

**MS-NHA MS cu semne displazice sau proliferative în țesutul hematopoietic**

**MSA MS cu cel puțin 1 semn C**

**LCM peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă**

### **III. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

#### IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni 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 apariția toxicității inacceptabile.

**Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM**

| Criterii                                                                                                                                                                                                                         | Administrarea dozelor de Midostaurin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NAN < $1,0 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau NAN sub $0,5 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu valoare NAN inițială de $0,5 - 1,5 \times 10^9/l$                                      | Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de > 21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.                                               |
| Număr de trombocite sub $50 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub $25 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu număr inițial de trombocite de $25 - 75 \times 10^9/l$ | Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu $50 \times 10^9/l$ , apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de > 21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin. |
| Valoarea hemoglobinei sub 8 g/dl atribuită Midostaurin la pacienții fără LCM sau anemie cu potențial letal, atribuită Midostaurin la pacienții cu valoare inițială 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 și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de > 21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.          |
| Greață și/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 și, dacă această doză                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                           | este tolerată, se crește treptat doza la 100 mg de două ori pe zi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4                                                                                                                              | Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad $\leq 2$ , apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul $\leq 2$ în maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin. |
| <p>NAN: Număr absolut de neutrofile</p> <p>Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Numărul de limfocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.

- În cazul pacienților cu risc cardiac, midostaurin trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauție.
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită și tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad  $\geq 3$  (NCI CTCAE).
- Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.
- Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiență hepatică severă pentru a sugera necesitatea ajustării dozei.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariția unor toxicități inacceptabile sau intoleranță.**

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului - pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parțial

- (RP), îmbunătățire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.

- RC toate cele 4 criterii cel puțin 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 >  $1 \times 10^9/l$ , cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite >  $100 \times 10^9/l$

  - o hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie

  - RP toate cele 3 criterii cel puțin 12 săptămâni în absența RC și progresiei de boală (PB):

  - o Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în măduva osoasă și/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie

  - o Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)

  - o Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstrate biptic (semn C)

  - ÎC cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:

  - o Necesită cel puțin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absența RC/RP sau PB.

**VII. Prescriptori:** Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 181, cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM**

### **I. Indicații**

#### **A. Cancer mamar în stadiu incipient**

*Ribociclibum în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonal (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurență.*

*La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).*

#### **B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

*Ribociclib este indicat:*

*1. În tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonal pozitivi (estrogenici și/sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorii 2 al factorului de creștere epidermică (HER2), ca terapie hormonală inițială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu inhibitori de aromatază, în absența crizei viscerale\*) simptomatice cu implicații 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 și fără receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial 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 și 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 combinației hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonați pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.**

## **II. Criterii de includere:**

### **A. Cancer mamar în stadiu incipient**

- Femei și bărbați diagnosticați cu cancer al glandei mamare în stadii incipiente de boala (II - III), cu receptori hormonal (RH) pozitivi și HER2 negativ, cu risc crescut de recurență definit mai jos. Ribociclib este administrat împreună cu un inhibitor de aromatază, iar la femeile în premenopauză, precum și la bărbați, se asociază și analog GNRH - goserelin.

**Categoriile de pacienți cu risc crescut de recurență, specific pentru acest tratament și indicație, sunt următoarele:**

- **stadiul IIB-III (indiferent de statusul ganglionar sau alți factori de risc):**

- o Std. IIB - T2N1/T3N0;
- o Std. IIIA - T0N2, T1N2, T2N2/T3N1, T3N2;
- o Std. IIIB - T4N0, T4N1, T4N2;
- o Std. IIIC - orice TN3

### **SAU**

- **stadiul IIA (cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu alți factori de risc prezenți):**

- o ganglioni limfatici invadați - T0N1 sau T1N1,
- o fără ganglioni limfatici invadați - T2N0, împreună cu:
  - grad histologic - G3 sau
  - grad histologic - G2, cu oricare unul/ambele criterii de mai jos prezente:
    - $Ki67 \geq 20\%$
    - risc înalt la testul de semnătură genetică

- Vârsta peste 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0 sau 1.
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.
- EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului - tratamentul cu Ribociclib trebuie inițiat numai la paciențele cu valori QTcF mai mici de 450 msec.

### **B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

- Cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonal (estrogenici și sau progesteronici) prezenți (expresie pozitivă) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu.
- Vârsta peste 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.
- EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului - tratamentul cu Ribociclib trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec.

## **III. Criterii de excludere:**

### **A. Cancer mamar în stadiu incipient**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Interval QTcF pe EKG peste 450 ms.

### **B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*
- *Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.*
- *Interval QTcF pe EKG peste 450 ms.*

#### **IV. Tratament:**

*Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.*

##### **A. Cancer mamar în stadiu incipient**

*Doza recomandată este de 400 mg (două comprimate filmate a 200 mg) de ribociclib, o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. La pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, ribociclib trebuie administrat până la finalizarea a 3 ani de tratament sau până la reapariția bolii sau apariția toxicității inacceptabile.*

*Atunci când ribociclib este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază (IA), IA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru IA pentru detalii suplimentare.*

*La femeile în pre- sau perimenopauză sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al LHRH.*

##### **B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

*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.*

*Medicația concomitentă (hormonoterapia) va fi utilizată în dozele cunoscute și recomandate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromatază 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 (pentru ambele indicații):**

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

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

*- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu, apoi, conform indicațiilor 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 pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4.*

*- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive.*

#### **VI. Întreruperea tratamentului (pentru ambele indicații):**



- *Progresia/Recidiva bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic).*
- *Toxicități inacceptabile.*
- *Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi.*

**VII. Prescriptori:** *medici cu specialitatea oncologie medicală.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 182 cod (L01XE50): DCI ABEMACICLIBUM**

### **I. Indicația 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 și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial 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 pacienților adulți cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2)-negativ și 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 și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Sex feminin
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

##### **B. Cancer mamar incipient**

- femei și bărbați 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 și anatomopatologice:
  - fie  $\geq 4$  ganglioni limfatici axilari pozitivi,
  - fie 1 - 3 ganglioni limfatici axilari pozitivi și cel puțin unul dintre criteriile următoare:
    - o dimensiune a tumorii  $\geq 5$  cm
    - o tumoră de grad histologic 3 (G3)
- Pacienții pot primi un tratament locoregional cu intenție curativă (asociat sau nu cu chimioterapie neoadjuvantă sau adjuvantă), pe care să-l finalizeze înainte de inițierea terapiei cu abemaciclib în combinație cu terapie hormonală și să se fi recuperat de pe urma reacțiilor adverse acute ale oricărui tratament specific efectuat anterior

- Pot fi incluși pacienți care au primit deja până la 12 săptămâni de tratament hormonal adjuvant înainte de inițierea abemaciclib și care au mai puțin de 16 luni de la intervenția chirurgicală definitivă

- Vârsta minimă 18 ani, status de performanță ECOG 0-1

## **2. Criterii de excludere:**

### A. Cancer mamar avansat sau metastatic:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

- Tratamente anterioare cu inhibitori de CDK 4/6, la care pacienta nu a prezentat beneficiu terapeutic.

### B. Cancer mamar incipient

- Pacienți cu cancer mamar inflamator

- Pacienți cu tratament endocrin anterior preventiv pentru cancer mamar (tamoxifen sau inhibitor de aromatază) sau raloxifen

- Metastaze la distanță

- Istoric de cancer mamar anterior, cu excepția 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 citiți 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 apariția toxicității inacceptabile.

### B. Cancer mamar incipient

Abemaciclib trebuie administrat continuu, pe o **perioadă de doi ani** sau până la **recidiva bolii** sau **apariția toxicității** inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de abemaciclib, acesta trebuie instruit să își 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. Contraindicații:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina și alăptarea. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepția cu barieră dublă) pe parcursul tratamentului și timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

Diareea este o reacție adversă foarte frecventă. Pacienții 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 și să anunțe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare.

La pacienții ce prezintă BPI (Boală pulmonară interstițială)/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

### **Monitorizarea tratamentului:**

- Tabloul hematologic complet se monitorizează după cum este indicat clinic (conform deciziei medicului curant). Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , numărul de trombocite  $\geq 100000/\text{mm}^3$ , iar valoarea hemoglobinei  $\geq 8 \text{ g/dl}$ .

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate, corespunzător indicației pentru care este administrat - boala avansată (metastatică) sau în adjuvanță.

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

- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece Abemaciclib are proprietăți mielosupresive

### **VII. Întreruperea tratamentului:**

A. La pacienții cu cancer mamar avansat sau metastatic se întrerupe tratamentul la apariția:

- Progresiei bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)

- Toxicități inacceptabile

- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 100 mg/zi

B. La pacienții cu cancer mamar incipient se întrerupe tratamentul după 2 ani de la inițiere sau la apariția recidivei bolii sau apariția toxicității inacceptabile

### **VIII. Prescriptori:**

Inițierea 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 desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 183, cod (L01XX19): DCI IRINOTECANUM (ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL)**

### ***I. Indicații terapeutice (fac obiectul unui contract cost-volum)***

*1. Este indicat în tratamentul adenocarcinomului pancreatic metastazat, în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV), la pacienți adulți la care afecțiunea a progresat sub tratament pe bază de gemcitabine*

*2. Este indicat în asociere cu oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV) pentru tratamentul de prima linie al adenocarcinomului pancreatic metastazat la pacienții adulți.*

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 105 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### ***II. Criterii pentru includerea/excluderea unui pacient în tratament***

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

##### ***Indicația 1:***

- vârsta  $\geq 18$  ani*

- adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic.
- boala metastatică, în progresie după un tratament chimioterapic anterior pe baza de Gemcitabina.

Tratamentele anterioare pot fi:

- Gemcitabina în monoterapie
- Protocol de chimioterapie care include Gemcitabina, urmat sau nu de tratamentul de menținere cu Gemcitabina
- Monoterapie cu Gemcitabina completată cu un derivat de platina, fluoropirimidine sau Erlotinib
- Gemcitabina în tratament (neo)adjuvant dacă recidiva bolii urmează în cele 6 luni consecutive finalului tratamentului.

- status de performanță ECOG 0 - 2
- probe biologice care permit administrarea produsului în siguranță: hemoglobina  $>9$  g/dl, neutrofile  $> 1500/\text{mmc}$ , Trombocite  $> 100.000/\text{mmc}$ , valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor  $\leq 2,5$  ori LSN sau  $\leq 5$  ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină  $\geq 3,0$  g/dl.

#### **Indicația 2:**

- vârstă  $\geq 18$  ani
- adenocarcinom al pancreasului exocrin confirmat histopatologic sau citologic netratat anterior pentru boala metastatică; sunt eligibili pacienții care au recăzut la peste 12 luni de la chimioterapia adjuvantă
- boala metastatică
- status de performanță ECOG 0 - 2
- probe biologice care permit administrarea produsului în siguranță: hemoglobina  $>9$  g/dl, neutrofile  $> 1500/\text{mmc}$ , Trombocite  $> 100.000/\text{mmc}$ , valoare normală a bilirubinei, valori ale transaminazelor  $\leq 2,5$  ori LSN sau  $\leq 5$  ori LSN la pacienții cu metastaze hepatice și albumină  $\geq 3,0$  g/dl.

CRITERII DE EXCLUDERE pentru ambele indicații:

- Hipersensibilitate la substanța de bază sau excipienți
- Sarcină sau alăptare
- Metastaze cerebrale active
- Evenimente tromboembolice în cele 6 luni precedente includerii pacientului în tratament
- Insuficiența cardiacă congestivă severă, aritmie ventriculară.

### **III. Doză și mod de administrare**

#### **Indicația 1:**

Onivyde pegylated liposomal, leucovorin și 5-fluorouracil trebuie administrate secvențial. Doza recomandată și regimul de Onivyde pegylated liposomal este de  $70 \text{ mg/m}^2$  administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de LV  $400 \text{ mg/m}^2$  administrat intravenos pe parcursul a 30 minute, urmată de 5-FU  $2400 \text{ mg/m}^2$  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 inițială redusă de Onivyde pegylated liposomal (irinotecan) de  $50 \text{ mg/m}^2$ . În cazul în care este bine tolerat în ciclurile ulterioare poate fi luată în considerare o creștere a dozei de Onivyde pegylated liposomal la  $70 \text{ mg/m}^2$ .

#### **Indicația 2:**

*Onivyde pegylated liposomal, oxaliplatin, LV și 5-FU trebuie administrate secvențial. Doza recomandată de Onivyde pegylated liposomal este de 50 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos pe parcursul a 90 de minute, urmată de doza de oxaliplatin 60 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos pe parcursul a 120 de minute, urmată de doza de LV 400 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos pe parcursul a 30 de minute, urmată de doza de 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> administrată intravenos pe parcursul a 46 de ore. Acest regim trebuie administrat la interval de 2 săptămâni.*

*Administrarea de oxaliplatin poate fi întreruptă dacă nu este bine tolerat și tratamentul cu Onivyde pegylated liposomal + 5-FU/LV poate fi continuat.*

*Onivyde pegylated liposomal se administrează intravenos. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare și administrat sub forma unei perfuzii intravenoase unice cu o durată de 90 de minute.*

#### **IV. Premedicație și ajustarea dozelor**

*Se recomandă ca pacienții să utilizeze o premedicație cu doze standard de dexametazonă (sau un corticosteroid echivalent) împreună cu un antagonist 5-HT<sub>3</sub> (sau alt antiemetic) cu cel puțin 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 și 2, nu sunt recomandate modificări ale dozelor.*

*Pentru gestionarea toxicității determinate de Onivyde pegylated liposomal, de gradul 3 sau 4, se recomandă ajustarea dozei, așa cum este prezentat în RCP produsului.*

*În cazul pacienților care încep tratamentul cu 50 mg/m<sup>2</sup> de Onivyde pegylated liposomal și nu cresc doza la 70 mg/m<sup>2</sup>, prima reducere de doză recomandată este la 43 mg/m<sup>2</sup> și cea de-a doua reducere a dozei la 35 mg/m<sup>2</sup>. Pacienții care necesită o reducere și mai mare a dozei, trebuie să întrerupă tratamentul.*

#### **V. Contraindicații**

- Antecedente de hipersensibilitate severă la irinotecan sau la oricare dintre excipienții enumerați*
- Alăptare*

#### **VI. Monitorizare**

- Monitorizare clinic și biologică conform bolii de bază și tratamentului*
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la intervale regulate.*

#### **VII. Grupe speciale de pacienți**

*Insuficiență hepatică Nu au fost realizate studii dedicate insuficienței hepatice cu Onivyde pegylated liposomal. Utilizarea Onivyde pegylated liposomal trebuie evitată la pacienții cu bilirubină > 2,0 mg/dl, sau cu aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT) de > 2,5 ori mai mare decât limita superioară a normalului (LSN) sau > 5 ori LSN în cazul prezenței metastazelor hepatice*

*Insuficiență renală Nu au fost realizate studii vizând insuficiența renală cu Onivyde pegylated liposomal. Nu este recomandată o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată). Utilizarea Onivyde pegylated liposomal nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min).*

*Vârșnici Patruzeci și unu la sută (41%) dintre pacienții tratați cu Onivyde pegylated liposomal în cadrul acestui program clinic au fost cu vârsta  $\geq 65$  de ani. Nu este recomandată o ajustare a dozei.*

*Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Onivyde pegylated liposomal la copii și adolescenți cu vârsta  $\leq 18$  ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.*

**VIII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 184, cod (L01XX24): DCI  
PEGASPARGASUM**

**I. INDICAȚIE**

Pegaspargasum este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

**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 și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Insuficiență 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 reacții hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

**IV. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Pegaspargasum trebuie prescris și administrat de către medici și/sau personal medical cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape și ținuti sub observație atentă pentru a identifica orice reacții adverse pe tot parcursul perioadei de administrare.

**Doze**

pegaspargasum este, de obicei, administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alți agenți antineoplazici.

Copii și adolescenți și adulți  $\leq 21$  de ani

Doza recomandată la pacienții cu o suprafață corporală (SC)  $\geq 0,6 \text{ m}^2$  și cu vârsta  $\leq 21$  ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/ $\text{m}^2$  suprafață corporală la interval de 14 zile.

Copii și adolescenții cu o suprafață corporală  $< 0,6 \text{ m}^2$  trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulți  $> 21$  ani

Cu excepția cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulți cu vârsta > 21 de ani sunt de 2000 U/m<sup>2</sup> de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/m<sup>2</sup> de suprafață corporală la interval de 14 zile.

Grupe speciale de populație

#### Insuficiență renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, așadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

#### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### Vârstnici

Datele disponibile la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

#### **Mod de administrare**

Pegaspargasum(Oncaspar) poate fi administrat prin injecție 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 injecție intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depășească 2 ml la copii și adolescenți și 3 ml la adulți. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărțită și 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 soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.

Soluția 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 injectați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă, în timpul administrării pegaspargasum (Oncaspar).

#### **V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activității asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activității asparaginazei nu reușește să ajungă la nivelul țintă, 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 și lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient și lotul de medicament.

#### Anticorpii anti-asparaginază

Apariția anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activității asparaginazei datorită potențialei activități de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Poate fi efectuată măsurarea nivelului activității asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activității asparaginazei.

#### Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacții de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacții anafilactice cu potențial letal și inclusiv la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din E. coli. Alte reacții de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefierea oculară, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit și erupție cutanată.

Ca măsură de precauție de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare și alte mijloace adecvate

tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.). Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de hipersensibilitate severe. În funcție de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi și vasopresoare.

#### Efecte pancreatice

Pacienții trebuie informați despre semnele și 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 și/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamație a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a pegaspargasum cu prednison, poate să survină afectarea toleranței la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

#### Coagulopatie

La pacienții tratați cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului sagital. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții trombotice severe.

La pacienții tratați cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parțială (PTT) și hipofibrinogenemie. Parametrii de coagulare trebuie monitorizați la momentul de referință și periodic în timpul tratamentului și ulterior acestuia, în special atunci când sunt utilizate în același timp alte medicamente cu efect anticoagulant, precum acidul acetilsalicilic, și 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 substituție adecvată.

#### Efecte hepatice

Terapia concomitentă cu pegaspargasum și medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenție sporită atunci când pegaspargasum este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficiență hepatică preexistentă. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica modificările parametrilor funcției hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienți 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 pacienți.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referință și 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 și simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolență, stare de confuzie, convulsii. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă pegaspargasum se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum ar fi vincristina și metotrexatul).

#### Mielosupresia

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanțe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea pegaspargasum poate crește riscul de infecții.



Scăderea numărului limfoblaștilor circulanți este adesea foarte pronunțată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creștere pronunțată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenție hemograma din sânge periferic și măduva osoasă a pacientului.

#### Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei și a glutaminei în acid aspartic și acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacții. Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, așadar, să cauzeze creșterea abruptă a concentrațiilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie și pot include: greață, vărsături, cefalee, amețelă și erupție cutanată. În cazuri severe, în special la adulții mai în vârstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficiență hepatică, cu potențial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentrațiile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

#### Contracepție

În timpul tratamentului cu pegaspargasum și cel puțin 6 luni după întrerupere trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între contraceptivele orale și pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepție acceptabilă.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic nu conține sodiu.

#### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate crește toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice și a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acțiune al altor substanțe care necesită diviziune celulară pentru a-și face efectul, ca de ex., metotrexatul. Metotrexatul și citarabina pot interacționa diferit cu pegaspargasum: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acțiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanțe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea și clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor și funcției hepatice, precum și ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaște că interacționează cu enzimele CYP.

Utilizarea pegaspargazei poate determina o fluctuație a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendința de sângerare și/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenție la administrarea concomitentă a unor anticoagulanți 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 același timp glucocorticoizi (de ex. prednison) și pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulării (de ex., scădere a fibrinogenului și deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunțate.

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea înainte de vincristină poate crește neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de administrarea pegaspargazei în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între pegaspargază și contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicității pegaspargazei care poate afecta clearance-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 contracepție.

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate crește riscul de infecții grave ce pot fi atribuite activității imunosupresoare a pegaspargazei, prezenței afecțiunii de fond și a chimioterapiei combinate. Așadar, 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 poziției nr. 185, cod (L01XX27): DCI ARSENICUM TRIOXIDUM**

**INDICAȚII:** LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ (LAP)

**CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

- inducerea remisiunii și consolidare la pacienții adulți care prezintă:
  - leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată (număr de leucocite  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) în asociere cu acidul all-trans-retinoic (AATR)
  - leucemie acută promielocitară (LAP) recurentă/refractară (tratamentul anterior trebuie să fi inclus un retinoid și chimioterapie) caracterizată prin prezența translocăției t (15;17) și/sau prezența genei leucemiei promielocitare/receptorului-alfa al acidului retinoic (PML/RAR-alfa)

**CONTRAINDICAȚII:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (arsenul se excretă în laptele uman; din cauza riscului de reacții adverse grave determinate la sugari și la copii, alăptarea trebuie întreruptă înainte și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului).

**TRATAMENT**

- Tratamentul se administrează sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a leucemiilor acute și trebuie respectate proceduri speciale de monitorizare a bolilor hematologice

**Doze și mod de administrare:**

**a. Leucemie acută promielocitară (LAP) cu risc scăzut până la intermediar, nou diagnosticată**

• Schema tratamentului de inducție:

- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea 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 și zi, 5 zile pe săptămână.
- se continuă 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 inducție:

- intravenos, în doză fixă de 0,15 mg/kg și zi, în fiecare zi, până la obținerea remisiunii complete (mai puțin de 5% blaști în măduva osoasă, fără prezența 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 inducție
- intravenos, în doză de 0,15 mg/kg și 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 durată de 1-2 ore; durata perfuziei poate fi mărită până la 4 ore în caz de reacții vasomotorii.

- nu este necesară montarea unui cateter venos central.

- pacienții trebuie internați la începutul tratamentului din cauza simptomelor bolii și pentru asigurarea unei supravegheri adecvate.

- Amânarea, modificarea și reinițierea 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 Național de Oncologie), care se consideră a fi posibil legată de tratamentul cu trioxid de arsen

- tratamentul trebuie reluat numai după dispariția evenimentului toxic sau după revenirea la starea inițială, 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 inițială. - pacienților care prezintă o recurență a toxicității nu trebuie să li se mai administreze tratamentul.

- MONITORIZARE DE LABORATOR:

- determinare:

- hemoleucograma

- probe hepatice

- probe renale

- glicemie

- electroliți

- coagulare

de cel puțin două ori pe săptămână și mai frecvent la pacienții instabili clinic, în timpul fazei de inducție și cel puțin săptămânal în timpul fazei de consolidare.

- ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Sindromul de activare a leucocitelor (sindromul de diferențiere LAP; sindrom de acid retinoic):

- caracterizat prin febră, dispnee, creștere ponderală, infiltrate pulmonare și revărsate pericardice și pleurale, cu sau fără leucocitoză

- de la apariția primelor semne care ar putea sugera prezența sindromului (febră inexplicabilă, dispnee și/sau creștere ponderală, zgomote anormale la auscultația pulmonară sau anomalii radiografice), tratamentul cu trioxid de arsen trebuie întrerupt temporar și 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 puțin 3 zile sau mai mult, până la reducerea semnelor și simptomelor; dacă se justifică/este necesar din punct de vedere clinic, se recomandă, de asemenea, tratament diuretic concomitent

- imediat după remiterea semnelor și simptomelor, tratamentul poate fi reluat la 50% din doza anterioară, în primele 7 zile; ulterior, în absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen poate fi reluată cu doza completă; în cazul reapariției simptomelor, administrarea trebuie redusă la doza utilizată anterior.

- pentru a preveni apariția sindromului de diferențiere LAP în timpul tratamentului de inducție, se poate administra prednison (0,5 mg/kg de greutate corporală și zi, pe tot parcursul tratamentului de inducție), începând cu ziua 1 de administrare a trioxidului de arsen, până la sfârșitul terapiei de inducție la pacienții cu LAP.

- nu se recomandă adăugarea chimioterapiei la tratamentul cu corticosteroizi - nu există experiență în ceea ce privește administrarea combinată de corticosteroizi și chimioterapie în sindromul de activare leucocitară determinat de trioxidul de arsen.

- **Modificări ale electrocardiogramei (ECG)**

- trioxidul de arsen poate determina prelungirea intervalului QT și bloc atrioventricular complet; prelungirea intervalului QT poate duce la apariția unei aritmii ventriculare, potențial fatală, de tip torsada vârfurilor

- înainte de inițierea tratamentului cu trioxid de arsen:

- o trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații
- o trebuie determinați electroliții serici (potasiu, calciu și magneziu) și creatinina serică;
- o anomalii electrolitice preexistente trebuie corectate
- o dacă este posibil, trebuie întreruptă administrarea medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT.
- o pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QTc sau factori de risc pentru torsada vârfurilor trebuie supuși 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 concentrațiile de potasiu trebuie menținute la valori mai mari de 4 mEq/l
- o concentrațiile de magneziu trebuie menținute la valori mai mari de 1,8 mg/dl.
- o pacienții la care valoarea absolută a intervalului QT este > 500 milisecunde trebuie reevaluați și trebuie luate măsuri imediate pentru corectarea eventualelor factori de risc asociați; de asemenea, va fi evaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului

- în cazul apariției sincopei, ritmului cardiac accelerat sau neregulat:

- o pacientul trebuie internat și monitorizat continuu,
- o trebuie evaluați electroliții serici,
- o tratamentul cu trioxid de arsen trebuie oprit temporar, până când intervalul QTc scade sub 460 milisecunde, anomalii electrolitice sunt corectate și sincopa și ritmul cardiac neregulat se remit.
- o după recuperare, tratamentul trebuie reluat la 50% din doza anterioară zilnică; dacă nu re apare 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 și zi, pentru o a doua săptămână; doza zilnică poate fi crescută din nou la 100% din doza inițială dacă nu apare nicio prelungire.

- în timpul tratamentului de inducție și de consolidare, electrocardiograma trebuie efectuată de două ori pe săptămână, iar la pacienții instabili clinic mai frecvent.

- **Hepatotoxicitatea**

- s-au înregistrat reacții hepatotoxice de gradul 3 sau 4 în timpul tratamentului de inducție sau consolidare cu trioxid de arsen în asocieră 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 sfârșitul programat al terapiei, la orice moment la care se observă hepatotoxicitate de gradul 3 sau mai mare (conform Criteriilor comune privind toxicitatea ale Institutului Național pentru Cancer).

- imediat ce concentrațiile bilirubinei și/sau ale TGO, și/sau ale fosfatazei alcaline scad sub o valoare mai mică decât un nivel de 4 ori mai crescut față 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 absența înrăutățirii toxicității anterioare, administrarea trioxidului de arsen trebuie reluată cu doza completă.

- în cazul reapariției hepatotoxicității, administrarea trioxidului de arsen trebuie oprită definitiv.

- **Hiperleucocitoza**

- poate apărea în timpul tratamentului de inducție

- cazurile cu leucocitoză susținută pot fi gestionate cu succes cu ajutorul tratamentului cu hidroxiuree; administrarea hidroxiureei trebuie continuată la o anumită doză pentru a menține numărul de leucocite în sânge  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$  și ulterior redusă treptat.

**Recomandare pentru inițierea administrării de hidroxiuree**

| Nr. absolut leucocite         | Hidroxiuree                |
|-------------------------------|----------------------------|
| 10 - 50 x 10 <sup>3</sup> /μl | 500 mg de patru ori pe zi  |
| > 50 x 10 <sup>3</sup> /μl    | 1000 mg de patru ori pe zi |

- **Apariția unei a doua patologii maligne**

- trioxidul de arsen prezintă potențial carcinogen la om; pacienții trebuie monitorizați din punct de vedere al apariției unei a doua patologii maligne.

- **Encefalopatie**

- la pacienți 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.

- pacienții cu risc de deficit de vitamina B1 trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor de encefalopatie după inițierea tratamentului cu trioxid de arsen

- **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

- femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu trioxid de arsen

- trioxidul de arsen este embriotoxic și 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 și pe parcursul întregii perioade de administrare a medicamentului

- **Supradozaj**

- în cazul apariției simptomelor sugestive de toxicitate acută gravă a arsenului (de exemplu: convulsii, slăbiciune musculară și confuzie), trebuie oprit imediat tratamentul cu trioxid de arsen și administrată terapie de chelare cu penicilamină în doză zilnică  $\leq 1 \text{ g}$  pe o durată ce trebuie stabilită ținând cont de valorile arsenului urinar.

- la pacienții 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 dispariția oricărui efect toxic care ar putea pune în pericol viața; ulterior, poate fi administrată penicilamină în doză zilnică  $\leq 1 \text{ g}$ .

- în prezența unei coagulopatii, se recomandă administrarea orală a agentului chelator numit succimer sau acid dimercaptosuccinic (DCI) 10 mg/kg sau 350 mg/m<sup>2</sup> la intervale de 8 ore, timp de 5 zile și apoi la intervale de 12 ore timp de 2 săptămâni.

- la pacienții cu supradozaj acut, sever cu arsen, trebuie luată în considerare dializa.

### **PRESCRIPTORI:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 186, cod (L01XX42): DCI PANOBINOSTATUM**

### **I. INDICAȚIE:**

- Mielomul Multiplu (MM)

### **II. CRITERII DE INCLUDERE**

• În asociere cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare.

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.
- Infecții active netratate

### **IV. TRATAMENT**

Tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

Doze și mod de administrare

Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei.
- capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente și 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 inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile.
  - pacienții trebuie tratați inițial timp de opt cicluri.
  - la pacienții care obțin 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<sup>2</sup>, administrată injectabil
- Dexametazona
  - doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.
  - Panobinostat este administrat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, conform Tabelor 1 și 2.

Trebuie consultate informațiile privind prescrierea bortezomibului și dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

**Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinosat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 1 - 8)**

| Ciclurile 1 - 8<br>(cicluri cu durata de 3 săptămâni) | Săptămâna 1<br>Zilele |   |   |   |   |  |  | Săptămâna 2<br>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 combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9 - 16)**

| Ciclurile 9 - 16<br>(cicluri cu durata de 3 săptămâni) | Săptămâna 1<br>Zilele |   |   |  |   |  |  | Săptămâna 2<br>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 și/sau schemei de tratament se face în funcție de tolerabilitatea individuală.
  - Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași 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 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).
  - Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
  - La pacienții cu un număr al trombocitelor de  $< 50 \times 10^9/l$  (complicată cu hemoragie) sau  $< 25 \times 10^9/l$ , tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută atunci când numărul trombocitelor revine la  $> 50 \times 10^9/l$ . Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori  $> 50 \times 10^9/l$ .
  - 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 și/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 inițiale de panobinostat | Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ) | Modificarea dozei inițiale de bortezomib | Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ) |                          |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                                |                                            |                                                                                            |                                          | 1 doză omisă                                                                             | Mai mult de 1 doză omisă |
| Gradul 3 Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ cu hemoragie | Se omite doza                              | Se reia la doză scăzută                                                                    | Se omite doza                            | Se reia la aceeași doză                                                                  | Se reia la doză scăzută  |
| Număr de trombocite gradul 4 $< 25 \times 10^9/l$              | Se omite doza                              | Se reia la doză scăzută                                                                    | Se omite doza                            | Se reia la aceeași doză                                                                  | Se reia la doză scăzută  |

- Toxicitate gastro-intestinală

- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat.

- Pacienții care prezintă diaree și greață 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 și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.

- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală.

**Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicității gastro-intestinale**

| Reacție adversă la medicament | Grad în ziua tratamentului                                  | Modificarea dozei inițiale de panobinostat | Doza de panobinostat la revenirea la $<$ gradul 1 | Modificarea dozei inițiale 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 aceeași doză                           | Se omite doza                            | Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână |
|                               | Gradul 3 în                                                 | Se omite doza                              | Se reia la doză                                   | Se omite doza                            | Se reia la doză scăzută                                                      |



|  |                                                             |                                   |         |                                   |                                                                |
|--|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|  | ciuda administrării unui antidiareic                        |                                   | scăzută |                                   | sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână |
|  | Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic | Se oprește tratamentul definitiv. |         | Se oprește 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 creștere (de exemplu G-CSF).
  - Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și/sau în cazul infecțiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

**Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei**

| Gradul neutropeniei în ziua tratamentului                                                                                     | Modificarea dozei inițiale de panobinostat | Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 ( $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$ ) | Modificarea dozei inițiale de bortezomib | Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 ( $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$ ) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenie gradul 3 ( $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ )                                                                          | Se omite doza                              | Se reia la aceeași doză                                                                    | Se omite doza                            | Se reia la aceeași doză                                                                  |
| Neutropenie gradul 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) sau neutropenie febrilă ( $< 1,0 \times 10^9/l$ și febră $\geq 38,5^\circ C$ ) | Se omite doza                              | Se reia la doză scăzută                                                                    | Se omite doza                            | Se reia la aceeași doză                                                                  |

- Insuficiența hepatică
  - Insuficiența hepatică ușoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului.
  - Insuficiența hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei.
  - Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație.

**Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică**

| Gradul insuficienței hepatice*)                                                                                                                        | Nivelul bilirubinei                                       | Valori SGOT (AST) | Modificarea dozei inițiale de panobinostat                                                                                                                                                          | Modificarea dozei inițiale de borteomib                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ușoară                                                                                                                                                 | $\leq 1,0 \times \text{LNS}$                              | $> \text{LNS}$    | Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.      | Nu există                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                        | $> 1,0 \times \text{LNS}$ și $\leq 1,5 \times \text{LNS}$ | Oricare           |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Moderată                                                                                                                                               | $> 1,5 \times \text{LNS}$ și $\leq 3,0 \times \text{LNS}$ | Oricare           | Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului. | Se scade doza de borteomib până la 0,7 mg/m <sup>2</sup> în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 1,0 g/m <sup>2</sup> sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m <sup>2</sup> în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului. |
| SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică<br>AST = aspartat aminotransferază<br>LNS = limita normală superioară<br>*) Pe baza clasificării NCI - CTCP |                                                           |                   |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

- Prelungirea intervalului QTc
  - În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat (QTcF  $> 480$  msec la momentul inițial), inițierea 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 inițierii terapiei cu panobinostat.
  - În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:
    - Doza trebuie omisă dacă QTcF este  $> 480$  msec sau peste 60 msec față de valoarea inițială.
    - Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție 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 reacții adverse la medicament.
  - Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:
    - recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul  $< 1$  CTC și se reia tratamentul la o doză scăzută.

- recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul < 1 CTC.

- Vârstnici

- La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente:

- o Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, 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<sup>2</sup> o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și
- o Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.
- o Inhibitori potenți ai CYP3A4

- La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și 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 creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.

- La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.

- Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse.

- Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și 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 inițierea tratamentului cu panobinostat; numărul inițial de trombocite trebuie să fie  $\geq 100 \times 10^9/l$ , iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .

- Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecție cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.

- Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin  $\geq 100 \times 10^9/l$ .

- Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai ales la pacienții > 65 ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub  $150 \times 10^9/l$ .

- EKG

- Deoarece panobinostat poate crește intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.

- Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat.

- Electroliți

- Valorile electroliților, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree.

- Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice.

- Teste ale funcției hepatice
  - Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică.
- Teste ale funcției tiroidei
  - Deoarece s-a raportat apariția unui hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.
- Vârstnici
  - Deoarece pacienții cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor evenimente adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.

## **V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII**

- Hemoragia
  - Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară.
  - Atenție la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.
- Infecție
  - La pacienții cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecții localizate și sistemice:
    - o infecții bacteriene: pneumonie,
    - o infecții fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
    - o infecții virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorganică cu rezultate letale.
  - Tratamentul cu panobinostat nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active.
  - Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei.
  - În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
  - Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.
- Femei aflate la vârstă fertilă
  - Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu bortezomib și 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 acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat.
  - Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc 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. REACȚII ADVERSE**

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; infecții virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: amețeli; cefalee
- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice și de nutriție: inapetență, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

## **VII. PRESCRIPTORI:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM**

#### **I. Indicații**

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 și care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

#### **III. Criterii de excludere:**

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni 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 viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună
- ulcer gastric/duodenal, hemoragic în ultima lună
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (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 durată 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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

#### **VI. Criterii de întrerupere**

##### **a) definitivă**

- progresia bolii
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- reacții de hipersensibilitate severe
- sarcină/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni 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 viața
- hemoragii importante/recurente
- ulcer gastric/duodenal hemoragic
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

##### **b) temporară**

- cu cel puțin o lună înainte/după o intervenție chirurgicală electivă
- neutropenie febrilă sau sepsis neutropenic persistente/recurente după modificarea dozelor de citostatice - se poate reduce și doza de aflibercept la 2 mg/kg; poate fi utilizat factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF)
- reacții de hipersensibilitate ușoare/moderate
- hipertensiune arterială - întreruperea tratamentului până la obținerea 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 recurență, se reduce doza la 2 mg/kg

**Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM**

#### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Mielomul multiplu (MM)

## **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

- În combinație cu daratumumab și dexametazonă, cu lenalidomidă și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.

- Indicată în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

## **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alăptarea

## **IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

### **DOZA DE ADMINISTRAT**

- se calculează pe suprafața corporală până la maxim 2,2 m<sup>2</sup>;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 2,2 m<sup>2</sup> vor primi doza calculată pentru 2,2 m<sup>2</sup>; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

### **Carfilzomibum în combinație cu daratumumab și 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<sup>2</sup> (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m<sup>2</sup> (maxim = 123 mg)
- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m<sup>2</sup> pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

#### **Daratumumab:**

- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză  
- fracționată de 8 mg/kg în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se  
- administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament  
- și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de  
- tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, 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 și 22 ale ciclului 1 de tratament și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, 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 și 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 toxicități inacceptabile.

### **Carfilzomibum în combinație cu lenalidomidă și 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  $20 \text{ mg/m}^2$  (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la  $27 \text{ mg/m}^2$  (maxim = 60 mg). \* Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de  $56 \text{ mg/m}^2$  (maxim 123 mg)

- În ciclurile 2 - 12 de tratament, se administrează  $27 \text{ mg/m}^2$  pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 și 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 funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență 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 toxicități inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

**Carfilzomibum în combinație 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  $20 \text{ mg/m}^2$  (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la  $56 \text{ mg/m}^2$  (maxim = 123 mg). \* Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de  $70 \text{ mg/m}^2$  (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 toxicități inacceptabile.

**Tratament complementar:**

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster

- Se recomandă profilaxia antitrombotică - după evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului

- Hidratare și monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienții 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 și 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 necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orală și/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.

Toți pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinice
- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

### **MODIFICĂRI DE DOZĂ.**

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul reacțiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

| Toxicitate hematologică                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Măsură recomandată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Număr absolut de neutrofile <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> (vezi pct. 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe administrarea</li> <li>- Dacă nivelul revine la <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>, se continuă cu aceeași doză</li> <li>• Pentru scăderi ulterioare <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib</li> </ul>                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenie febrilă</li> <li>• Număr absolut de neutrofile <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math> și temperatura corporală măsurată la nivel bucal <math>&gt; 38,5^\circ C</math> sau două măsurători consecutive <math>&gt; 38,0^\circ C</math> pe durata a 2 ore</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe administrarea</li> <li>• Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul inițial și dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeași doză</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Număr de trombocite <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math> sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe administrarea</li> <li>- Dacă nivelul revine <math>\geq 10 \times 10^9/l</math> și/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeași doză</li> <li>• Pentru scăderi ulterioare <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math>, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib</li> </ul>                                                      |
| Toxicitate nehematologică (renală)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Măsură recomandată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel al creatininei serice <math>\geq 2 \times</math> nivelul inițial sau</li> <li>• Clearance al creatininei <math>&lt; 15</math> ml/min (sau clearance-ul creatininei scade <math>\leq 50\%</math> față de nivelul inițial) sau necesitatea inițierii dializei (vezi pct. 4.4)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe administrarea și se continuă monitorizarea funcției renale (creatinina serică sau clearance al creatininei)</li> <li>- Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătățirea funcției renale atinge un nivel în limita a 25% față de inițial; se reinițiază tratamentul cu următoarea doză mai mică</li> <li>• La pacienții dializați tratați cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei</li> </ul> |
| Alte tipuri de toxicitate nehematologică                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Măsură recomandată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)</li> </ul>                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se oprește tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul inițial</li> <li>• Se are în vedere reinițierea următorului tratament planificat</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                          |
|--|------------------------------------------|
|  | cu următoarea doză mai mică <sup>a</sup> |
|--|------------------------------------------|

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 <sup>2</sup> | 45 mg/m <sup>2</sup>   | 36 mg/m <sup>2</sup>    | 27 mg/m <sup>2</sup>     |
| Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona                            | 27 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup>   | 15 mg/m <sup>2</sup>    | -                        |
| Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona (administrare săptămânală) | 56 mg/m <sup>2</sup> | 45 mg/m <sup>2</sup>   | 36 mg/m <sup>2</sup>    | 27 mg/m <sup>2</sup> a   |
| Carfilzomibum + dexametazona                                           | 56 mg/m <sup>2</sup> | 45 mg/m <sup>2</sup>   | 36 mg/m <sup>2</sup>    | 27 mg/m <sup>2</sup> a   |
| Carfilzomibum + dexametazona (administrare săptămânală)                | 70 mg/m <sup>2</sup> | 56 mg/m <sup>2</sup>   | 45 mg/m <sup>2</sup>    | 36 mg/m <sup>2</sup>     |

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbata pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolvă, carfilzomibul se întrerupe.

#### V. MONITORIZARE

La inițierea terapiei și 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
- electroliți

#### PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- afecțiuni cardiace
- pacienții cu semne/simptome de insuficiența cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), și pacienții cu angină sau aritmii necontrolate trebuie evaluați cardiologic înainte începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenție particulară pe tensiunea arterială și managementul lichidelor); ulterior, trebuie tratați cu grijă, rămânând sub strictă observație.
- riscul de insuficiență cardiacă este mai mare la pacienții peste 75 ani
- se oprește carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 și 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcție de evaluarea risc/beneficiu
  - nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
  - tromboembolismul venos - pacienții cu risc sau cu antecedente trebuie atent monitorizați; tromboprolifaxie
  - toxicitate hepatică și renală - evaluare inițială și monitorizare ulterioară a probelor hepatice și renale

- metode contraceptive pentru femeile la vârstă fertilă

#### REAȚII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficiență cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială

- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecții

- toxicitatea renală: insuficiență renală acută

- toxicitate hepatică

- toxicitate hematologică: trombocitopenie și hemoragii

- evenimente tromboembolice venoase

- sindrom de liză tumorală

- reacții alergice legate de perfuzie

#### CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional 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<br>Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și<br>Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CR                      | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și<br>:: 5% PC în MO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| VGPR                    | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau<br>Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteină M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| PR                      | Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq$ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore<br>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq$ 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.<br>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq$ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq$ 30%<br>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq$ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente. |

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare

---

libere.

## **VI. PRESCRIPTORI**

- Medici specialiști / primari hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM**

#### **A. Carcinom ovarian - Indicații:**

1. În monoterapie ca tratament de întreținere 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 parțial) la chimioterapie pe bază de platină;

2.a) tratament de întreținere (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 și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie;

2.b) în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică.

#### **I. Criterii de includere**

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul;
- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt, inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară;
- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO;
- mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă în cazul răspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie (indicația 2a)
- confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de întreținere în asociere cu bevacizumab (indicația 2b);
- boală sensibilă la sărurile de platină - în caz de recidivă (indicația 1)
- obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină (indicațiile 1 și 2a) - criterii RECIST sau GCIG (CA125);
- obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platină în combinație cu bevacizumab (indicația 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125);
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

#### **II. Criterii de excludere/întrerupere**

- persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii 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 aceștia;

- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni;
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni;
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni, sau alte afecțiuni cardiace necontrolate;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- sarcină sau alăptare.

### III. Durata tratamentului

Pentru indicația 1 - până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă

Pentru indicațiile 2a și 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 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib

1. în monoterapie;
2. sau în asociere cu bevacizumab.

este de 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 și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și 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 maximum 15 luni, inclusiv perioadele în combinație cu chimioterapie sau ca tratament de întreținere).

### V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN;
- hemoleucograma - lunar.

VI. **Situații particulare** (analizate individual), în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min.);
- status de performanță ECOG 2-4;
- persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

### VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

#### B. Neoplasm mamar - Indicații:

a) Olaparibum în monoterapie la pacienți adulți cu mutații germinale ale genei BRCA 1/2 cu neoplasm mamar în stadiu avansat sau metastatic, HER2 negativ. Pacienții trebuiau să fi fost tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente. Pacienții cu neoplasm mamar cu receptori hormonali (RH) prezenți trebuie, de asemenea, să fi prezentat progresie în timpul sau după un tratament endocrin anterior sau să nu aibă indicație pentru tratament endocrin.

b) Olaparibum în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienții adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații

germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale 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 situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul

3. Criterii particulare:

a) neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic:

- neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente;

- stadiu local avansat sau metastatic;

- status HER2 negativ (HER2-);

- pacienții cu tumori RH+ să fi prezentat progresie în timpul tratamentului anterior cu cel puțin o terapie endocrină (adjuvant sau metastatic) sau medicul curant să considere că nu există indicație pentru terapia endocrină;

- mutație germlinală a genei BRCA1/2, prezentă;

b) neoplasm mamar în stadiu incipient:

- neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant;

- mutație germlinală a genei BRCA1/2, prezentă;

- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

### Criterii de risc crescut:

A. Cancer mamar RH+/HER2 negativ:

1. Pentru pacientele cu neoplasm mamar RH+/HER2 negativ care au efectuat intervenție chirurgicală și chimioterapie adjuvantă:  $\geq 4$  ggl. axilari invadate

2. Pentru pacientele cu neoplasm mamar RH+/HER2 negativ care au efectuat chimioterapie neoadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală: boală reziduală la nivelul glandei mamare și/sau ggl. axilari (non-PCR) și un scor CPS&EG  $\geq 3$ :

| Stadiu                                   |                      | Scor |
|------------------------------------------|----------------------|------|
| <b>Stadiu clinic (preterapeutic)</b>     |                      |      |
| I                                        | T1N0, T0N1mi, T1N1mi | 0    |
| IIA                                      | T0N1; T1N1; T2N0     | 0    |
| IIB                                      | T2N1; T3N0           | 1    |
| IIIA                                     | T0-2 N2              | 1    |
| IIIB                                     | T4 N0-N2             | 2    |
| IIIC                                     | orice T N3           | 2    |
| <b>Stadiu patologic (postterapeutic)</b> |                      |      |
| 0                                        | T0/isN0              | 0    |
| I                                        | T1N0, T0N1mi, T1N1mi | 0    |
| IIA                                      | T0N1; T1N1; T2N0     | 1    |
| IIB                                      | T2N1; T3N0           | 1    |
| IIIA                                     | T0-2 N2              | 1    |

|                             |            |   |
|-----------------------------|------------|---|
| IIIB                        | T4 N0-N2   | 1 |
| IIIC                        | orice T N3 | 2 |
| <b>Receptorii hormonali</b> |            |   |
| ER pozitiv                  |            | 0 |
| ER negativ                  |            | 1 |
| <b>Gradul nuclear</b>       |            |   |
| 1 sau 2                     |            | 0 |
| 3                           |            | 1 |

#### B. Cancer mamar triplu negativ/TNBC

1. Pentru pacientele cu TNBC care au efectuat inițial intervenție chirurgicală și chimioterapie adjuvantă: ggl. axilari invadați ( $\geq$  pN1, orice T) sau ggl. axilari neinvadați (pN0) cu T > 2 cm ( $\geq$  pT2)

2. Pentru pacientele cu TNBC care au efectuat chimioterapie neadjuvantă urmată de intervenție chirurgicală: boala reziduală la nivel mamar și/sau ggl. (non-pCR).

#### II. Criterii de excludere/întrerupere pentru ambele indicații:

- persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută;
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni;
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni;
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni, sau alte afecțiuni cardiace necontrolate;
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți;
- 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 sau toxicitate inacceptabilă.

Tratament adjuvant monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin, în neoplasmul mamar, în stadiu incipient:

- Se recomandă ca pacienții să fie tratați pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre aceste evenimente survine primul.

#### IV. Doze și mod de administrare

Comprimate filmate de 100 și 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 și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și 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. **Situații particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min.);
- status de performanță ECOG 2-4;
- persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

#### C. Cancer de prostată - Indicații:

1.a.) Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

1.b.) Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### I. **Criterii de includere**

Pentru indicația prevăzută la pct. 1.a:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul;
- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou;
- stadiu metastatic;
- mutație BRCA1/2 germinală și/sau somatică prezentă;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

Pentru indicația prevăzută la pct. 1.b:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC);
- stadiu metastatic;
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

#### II. **Criterii de excludere/întrerupere:**

- persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib);
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni\*);
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice);
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni\*);
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni, sau alte afecțiuni cardiace necontrolate\*);
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.



---

\*) Medicamentul poate fi inițiat în condiții de siguranță 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 indicației, atât timp cât există beneficii clinice și nu apar toxicități care să ducă la discontinuare.

### **IV. Forma de administrare**

Comprimate filmate de 100 și 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 și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Pentru indicația 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 concentrații 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 excepția cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.

### **V. Monitorizare:**

- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant;
- hemoleucogramă și alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant - lunar.

NOTĂ:

Pentru indicația 1.b trebuie avute în vedere și indicațiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum).

**VI. Situații particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

- utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A;
- insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/ min.);
- status de performanță mai mare decât ECOG 2;
- persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

### **VII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB**

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

Mielomul multiplu (MM)

### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior.

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru contraindicații suplimentare consultați RCP aferent acestor medicamente.

- sarcina și alăptarea

#### **IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

##### **Doze**

Doza inițială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1 - 21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

##### **Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă**

| Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni) |             |                 |             |                  |             |                   |             |                   |
|-----------------------------------------------|-------------|-----------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------|
|                                               | Săptămâna 1 |                 | Săptămâna 2 |                  | Săptămâna 3 |                   | Săptămâna 4 |                   |
|                                               | Ziua 1      | Zilele<br>2 - 7 | Ziua 8      | Zilele<br>9 - 14 | Ziua 15     | Zilele<br>16 - 21 | Ziua 22     | Zilele<br>23 - 28 |
| Ixazomib                                      | √           |                 | √           |                  | √           |                   |             |                   |
| Lenalidomidă                                  | √           | √ Zilnic        | √           | √ Zilnic         | √           | √ Zilnic          |             |                   |
| Dexametazonă                                  | √           |                 | √           |                  | √           |                   | √           |                   |

√ = administrarea medicamentului

Pentru informații suplimentare privind lenalidomida și dexametazona, consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie  $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- Numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau  $\leq$  gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranța și 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 distanță de  $\geq 72$  de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puțin 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 inițială recomandată*) | Prima reducere la | A doua reducere la | Înterupere |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|------------|
| 4 mg                        | 3 mg              | 2,3 mg             |            |

\*) Doza redusă recomandată de 3 mg în prezența insuficienței hepatice moderate sau severe, insuficienței renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib și lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităților care determină trombocitopenie, neutropenie și erupție cutanată. Din cauza acestor toxicități, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultați RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicități.

**Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă**

| Toxicități hematologice                           | Măsuri recomandate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trombocitopenie (număr de trombocite)</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Număr de trombocite < 30.000/mm <sup>3</sup>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la <math>\geq 30.000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.</li> <li>• Dacă numărul de trombocite scade din nou la &lt; 30.000/mm<sup>3</sup>, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la <math>\geq 30.000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)</li> </ul>                                                                                                                            |
| <b>Neutropenie (număr absolut de neutrofile)</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Număr absolut de neutrofile < 500/mm <sup>3</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Luați în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice.</li> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informațiilor de prescriere aferente acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.</li> <li>• Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la &lt; 500/mm<sup>3</sup>, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*)</li> </ul> |
| <b>Erupție cutanată</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Gradul <sup>†</sup> 2 sau 3                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu lenalidomidă până când erupția cutanată revine la <math>\leq</math> gradul 1.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament.</li> <li>• Dacă erupția cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când erupția cutanată revine la <math>\leq</math> gradul 1.</li> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei. *)</li> </ul> |
| Gradul 4                                                                                   | Întrerupeți schema de tratament.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Neuropatie periferică                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Neuropatie periferică de gradul 1 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la <math>\leq</math> gradul 1 fără durere sau la valoarea inițială a pacientului.</li> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |
| Neuropatie periferică de gradul 2 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau <math>\leq</math> gradul 1, la latitudinea medicului.</li> <li>• După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.</li> </ul>                                                                                                                                                   |
| Neuropatie periferică de gradul 4                                                          | Întrerupeți schema de tratament.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Alte toxicități non-hematologice                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Alte toxicități nonhematologice de gradul 3 sau 4                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului.</li> <li>• Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.</li> </ul>                                                                                                               |

\*) În cazul în care situația se repetă, alternați modificarea dozei de lenalidomidă și de ixazomib.

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

#### **V. MONITORIZARE:**

La inițierea terapiei și 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
- electroliți

#### **PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:**

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare consultați 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 inițiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei și transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

#### **Toxicități gastro-intestinale**

Au fost raportate diaree, constipație, greață și vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice și antidiareice și tratament de susținere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3 - 4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

#### **Neuropatie periferică**

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienții 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 și, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistență medicală de susținere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informațiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

#### **Reacții cutanate**

A fost raportată erupție cutanată în asociere cu ixazomib. Erupția cutanată trebuie tratată prin măsuri de susținere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

#### **Hepatotoxicitate**

Au fost raportate mai puțin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică și 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 potențiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timpul administrării ixazomib și 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 pacienți cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conștiență modificată și tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanță magnetică. La pacienții 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 și sunătoarea (*Hypericum perforatum*). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizați îndeaproape pacienții pentru ținerea bolii sub control.

### REAȚII ADVERSE (Tabelul 3):

**Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (toate gradele, gradul 3 și gradul 4)**

| Aparate, sisteme și organe/reacție adversă               | Reacții adverse (toate gradele) | Reacții adverse de gradul 3 | Reacții adverse de gradul 4 |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Infecții și infestări                                    |                                 |                             |                             |
| Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare       | Foarte frecvente                | Mai puțin frecvente         |                             |
| Herpes zoster                                            | Frecvente                       | Frecvente                   |                             |
| Tulburări hematologice și 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                   |                             |
| Greață                                                   | Foarte frecvente                | Frecvente                   |                             |
| Vărsături                                                | Foarte frecvente                | Mai puțin frecvente         |                             |
| Constipație                                              | Foarte frecvente                | Mai puțin frecvente         |                             |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           |                                 |                             |                             |
| Erupție cutanată*)                                       | Foarte frecvente                | Frecvente                   |                             |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv |                                 |                             |                             |
| Dorsalgie                                                | Foarte frecvente                | Mai puțin frecvente         |                             |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare |                                 |                             |                             |
| Edem periferic                                           | Foarte frecvente                | Frecvente                   |                             |

\*) Reprezintă o grupare a termenilor preferați.

Notă: reacțiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferați se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

### CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional 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<br>Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și<br>Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CR                      | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| VGPR                    | Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| PR                      | Reducerea a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore.<br>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.<br>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > 30%.<br>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente. |

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

## VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

#### I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)
- Leucemia acută mieloidă (LAM)

#### II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

**A. Pacienții adulți (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 prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți 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 prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
  - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- Linia de tratament 3+:
  - **în asociere cu rituximab**
  - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
  - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
  - **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situații excepționale în care pacienții sunt recăzuți sau refractari la chimioterapie și imunoterapie și nu sunt eligibili pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B și nu există alternative terapeutice (pacienții nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):

- Linia de tratament 2 +:
  - **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - la pacienți care au avut eșec la chimioterapie și care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

**B. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie acută mieloidă (LAM)**

- Primă linie de tratament:
  - **în asociere cu un agent hipometilant** - la pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

**IV. TRATAMENT**

- Comprimate filmate, concentrație 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 inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1.

**Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei**



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

### **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 combinație 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 și 15 ale Ciclului 1 și 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** și 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<br>3 - 6 | Ciclurile<br>7 - 12 |
|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------------|---------------------|
| VENETOCLAX   |               |               |               | Săpt. 1<br>ziua 22 | Săpt. 2       | Săpt. 3      | Săpt. 4      | Săpt. 5            |                     |
|              |               |               |               | 20 mg/zi           | 50<br>mg/zi   | 100<br>mg/zi | 200<br>mg/zi | 400<br>mg/zi       | 400<br>mg/zi        |
| OBINUTUZUMAB | Ziua 1        | Ziua 8        | Ziua 15       |                    | Ziua 1        |              |              |                    | Ziua 1*)            |
|              | 1000<br>mg iv | 1000<br>mg iv | 1000<br>mg iv |                    | 1000<br>mg iv |              |              |                    | 1000 mg<br>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 creșterii 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 și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

Sau

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m<sup>2</sup> 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)

|            | Înainte de ciclul 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/m <sup>2</sup> iv | 500 mg/m <sup>2</sup> 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)**

Titarea dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină

| Ziua          | Doza zilnică de venetoclax |
|---------------|----------------------------|
| 1             | 100 mg                     |
| 2             | 200 mg                     |
| 3 și ulterior | 400 mg                     |

- Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 toxicităților hematologice și 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 aceeași oră în fiecare zi

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

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

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

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

### **Ajustarea dozelor**

Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicități<sup>a</sup>) în LLC

| Eveniment                                                                                                                                                                                                                                                                              | Episod                   | Acțiune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sindrom de liză tumorală</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT                                                                                                                                                                                                          | Orice episod             | Amânați administrarea dozei din ziua următoare. Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, reluați tratamentul cu aceeași doză.                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          | În cazul oricăror modificări ale testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, reluați tratamentul cu o doză mai mică (vezi Tabelul 2).                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          | În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic <sup>b)</sup> , reluați tratamentul cu o doză mai mică după remitere (vezi Tabelul 2).                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Toxicități non-hematologice</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4                                                                                                                                                                                                                                            | Primul episod            | Întrerupeți administrarea de venetoclax. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. Nu este necesară ajustarea dozei.                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Al doilea și următoarele | Întrerupeți 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.                                                                                                                                                                           |
| <b>Toxicități hematologice</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)                                                                                                                                                                   | Primul episod            | Întrerupeți administrarea de venetoclax. Pentru a reduce riscurile de infecție 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 inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Al doilea și următoarele | Întrerupeți 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) Reacțiile adverse au fost clasificate pe baza CTCAE NCI versiunea 4.0.<br>b) SLT manifestat clinic a fost definit ca SLT confirmat prin analize de laborator, cu consecințe clinice cum sunt: insuficiență renală acută, aritmii cardiace sau crize convulsive și/sau moarte subită |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax

Modificări recomandate ale dozei din cauza reacțiilor adverse în LAM

| Reacție adversă                                | Episoade            | Modificarea dozei                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reacții adverse hematologice</b>            |                     |                                                                                                                                                |
| Neutropenie de gradul 4 (NAN < 500/microlitru) | Episoade înainte de | În majoritatea cazurilor, nu întrerupeți tratamentul cu venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină din cauza citopeniilor înainte de |

|                                                                                                                               |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| cu sau fără febră sau infecție<br>sau<br>Trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite < 25 × 10 <sup>3</sup> /microlitru) | obținerea remisiunii <sup>a)</sup>                                                           | a obține remisiunea.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                               | Primul episod după obținerea remisiunii și care durează cel puțin 7 zile                     | Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) dacă este indicat clinic pentru neutropenie.<br>După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină.                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                               | Episoade ulterioare în cicluri după obținerea remisiunii și care durează 7 zile sau mai mult | Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați G-CSF dacă este indicat clinic pentru neutropenie.<br>După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină și reduceți durata tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi 21 de zile în loc de 28 de zile.<br>Consultați informațiile de prescriere a azacitidinei pentru informații suplimentare. |
| <b>Reacții adverse non-hematologice</b>                                                                                       |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4                                                                                   | Orice episod                                                                                 | Întrerupeți administrarea de venetoclax dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere.<br>După remitere până la gradul 1 sau la nivelul inițial, reluați administrarea de venetoclax cu aceeași doză.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <sup>a)</sup> Luați în considerare evaluarea măduvei osoase                                                                   |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

**Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate**

| Doza la momentul întreruperii (mg) | Doza la reluarea tratamentului (mg <sup>a)</sup> ) |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 400                                | 300                                                |
| 300                                | 200                                                |
| 200                                | 100                                                |
| 100                                | 50                                                 |
| 50                                 | 20                                                 |
| 20                                 | 10                                                 |

<sup>a)</sup> Doza modificată trebuie continuată timp de săptămână înainte de creșterea acesteia.

La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariție 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 moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax (adică C<sub>max</sub> și ASC) și poate crește riscul de apariție a SLT, în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei, și de apariție a altor fenomene toxice.

La toți pacienții, dacă trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A, urmați recomandările pentru gestionarea interacțiunilor medicamentoase. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

**Tabelul 3: Managementul potențialelor interacțiuni ale Venetoclax cu inhibitori CYP3A**

| Inhibitor                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fază                                                      | LLC                                                                                                                  | LAM                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibitor puternic al CYP3A                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Perioada de inițiere și de titrare a dozei                | Contraindicat                                                                                                        | Ziua 1 - 10 mg<br>Ziua 2 - 20 mg<br>Ziua 3 - 50 mg<br>Ziua 4 - 100 mg sau mai puțin |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Doza zilnică constantă (după perioada de titrare a dozei) | Reduceți doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă este deja modificată din alte motive) |                                                                                     |
| Inhibitor moderat al CYP3A <sup>a)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Toate                                                     | Reduceți doza de venetoclax cu cel puțin 50%                                                                         |                                                                                     |
| <sup>a)</sup> La pacienții cu LLC, evitați utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderați ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei. Luați în considerare medicamente alternative sau reduceți doza de venetoclax așa cum este descris în acest tabel. |                                                           |                                                                                                                      |                                                                                     |

#### Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă
- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare

#### **V. CONTRAINDICAȚII**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- La pacienții cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei

#### **VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

##### **Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT):**

##### **LLC**

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC

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

- Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT

- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile, în special funcția renală redusă [clearance-ul creatininei (CrCl) < 80 ml/minut] și 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 funcție de încărcătura tumorală la pacienții cu LLC

| Încărcătura tumorală |                                                                                              | Profilaxie                                                                               |                                                                                              | Monitorizarea testelor biochimice sanguine <sup>c)</sup> - <sup>d)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                              | Hidratare <sup>a)</sup>                                                                  | Medicamente care scad acidul uric <sup>b)</sup>                                              | Stabilirea și frecvența evaluărilor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Redusă               | Toți ganglionii < 5 cm<br>ȘI<br>NAL < 25 x 10 <sup>9</sup> /l                                | Orală (1,5 - 2 l)                                                                        | Alopurinol                                                                                   | Regim ambulator<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore<br>• Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei                                                                                                                                                                                |
| Medie                | Orice ganglion între 5 cm și <10 cm<br>SAU<br>NAL ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l                  | Orală (1,5 - 2 l) și se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă | Alopurinol                                                                                   | Regim ambulator<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore<br>• Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienților cu CrCl < 80 ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării |
| Ridică               | Orice ganglion ≥10 cm<br>SAU<br>NAL ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l<br>ȘI<br>orice ganglion ≥ 5 cm | Orală (1,5 - 2 l) și pe cale intravenoasă (150-200 ml/h în funcție de toleranță)         | Alopurinol; se ia în considerare rasburicaza, dacă nivelul inițial de acid uric este ridicat | În spital<br>• Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 și 24 de ore<br>Regim ambulator<br>• Pentru creșteri 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.

<sup>a)</sup> Pacienții trebuie instruiți să consume zilnic apă, începând cu 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei și pe toată durata acesteia, în special înainte de și în zilele inițierii tratamentului și la fiecare creștere ulterioară a

dozei. Se vor administra lichide intravenos în cazul pacienților care nu pot menține o hidratare corespunzătoare pe cale orală.

b) Trebuie inițiată administrarea de alopurinol sau inhibitori ai xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de inițierea administrării de venetoclax.

c) Trebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină); trebuie evaluate în timp real.

d) La creșterea ulterioară a dozei, trebuie monitorizate testele biochimice sanguine la 6 până la 8 ore și la 24 de ore la pacienții care continuă să prezinte risc de SLT.

### **LAM**

Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare:

- Toți pacienții trebuie să aibă un număr de leucocite  $< 25 \times 10^9/l$  înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și poate fi necesară citoreducția înainte de tratament
- Toți pacienții trebuie să fie hidratați în mod adecvat și să li se administreze medicamente care scad acidul uric înainte de inițierea primei doze de venetoclax și în timpul perioadei de titrare a dozei
- Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax
- Testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate înainte de administrarea dozei pentru riscul de apariție a SLT, la 6 până la 8 ore după fiecare doză nouă în timpul titrării și la 24 de ore după administrarea dozei finale
- Pentru pacienții cu risc de apariție a SLT (de exemplu, blaști circulanți, încărcătura leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcție renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator și reducerea dozei inițiale de venetoclax
- Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remiterea citopeniilor. Modificarea dozei și întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiunii

### **VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE**

- Sindrom de liză tumorală
- Neutropenie și infecții
- În studiile în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asociere cu rituximab sau obinituzumab și în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4 la pacienții cu LLC
- La pacienții 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 pacienții cu neutropenie severă
- Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecție. Infecțiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene, întreruperea sau reducerea dozei și utilizarea factorilor de creștere (de exemplu, G-CSF) după caz
- Imunizare
- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și 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 și ca urmare apariția riscului de scădere a eficacității. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4

- Femeile aflate la vârsta fertilă
- Trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.
- Sarcina și 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. INTERACȚIUNI**

### **• Inhibitori ai CYP3A**

- Pentru pacienții care necesită utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) sau cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacina, 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 conțin grapefruit, portocale de Sevilla și fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conțin inhibitori ai CYP3A.

### **• Inhibitori ai gp-P și ai BCRP**

- Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex.. rifampicină) și ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P și al BCRP, pacienții trebuie monitorizați 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 moderați ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducție a CYP3A mai mică. Produsele care conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacității

### **• 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, antagoniști ai receptorilor H2, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilității venetoclax

### **• Chelatori ai acizilor biliari**

- Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbția 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 interacțiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puțin 4 - 6 ore după chelator.

### **• Warfarină**



- Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) la pacienții care utilizează warfarină

- **Substraturi ale gp-P, BCRP și 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 precauție. 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 potențială interacțiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicității 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) și în **LAM** se apreciază pe baza criteriilor menționate în European Leukemia Net (ELN)

## **X. CRITERII DE OPRIREA/ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

- Progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin 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; toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4; neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LAM pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică; dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere în cazul toxicităților non-hematologice de grad 3 sau 4

- Sarcină

## **XI. PRESCRIPTORI:**

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală)
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL**

### **A. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B**

#### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

- Pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți 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 pacienții cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc

### III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

### IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției 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 și eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului/apartinătorilor acestuia.

#### Doze

Doze la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: 0,2 până la 5,0 x 10<sup>6</sup> celule T CAR viabile/kg corp;

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la 2,5 x 10<sup>8</sup> celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

#### Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este  $\leq 1000$  celule/ $\mu$ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este  $> 1000$  celule/ $\mu$ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

#### LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (30 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosamidă (500 mg/m<sup>2</sup> 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 conținut ciclofosamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină (500 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid (150 mg/m<sup>2</sup> intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică  $\leq 1000$  celule/ $\mu$ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

#### Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

#### Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice;

- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului

- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

#### Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsurile de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

#### Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe pungă(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține 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 depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, pungea de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție 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  $\leq 0$  ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

## **V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PRECAUȚII:**

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăror dintre afecțiunile de mai jos:
  - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
  - Infecție activă necontrolată;
  - Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
  - Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi 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  $< 5\%$  blasti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite  $> 100.000/\mu\text{l}$  și număr absolut de neutrofile  $> 1.000/\mu\text{l}$ ) fără transfuzie sanguină
  - Remisie completă cu recuperare hematologică incompletă (CRi) este definită ca  $< 5\%$  blasti în măduva osoasă, fără dovezi de boală extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite  $< 100.000/\mu\text{l}$  și număr absolut de neutrofile  $< 1.000/\mu\text{l}$ )
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sângelui periferic și al măduvei osoase, examen SNC, examen fizic și al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani și apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani
- Sindromul de eliberare de citokine
  - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită 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) și 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 limfodepleție, infecție activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.
  - În aproape toate cazurile, apariția 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 funcție de tabloul clinic al pacientului și 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 și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.

- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF)."

| - Severitatea sindromului de eliberare de citokine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | - Tratament                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>- Sindrom prodromal:</b><br>- Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | - Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>- Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</b><br>- Febră mare<br>- Hipoxie<br>- Hipotensiune arterială ușoară                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>- Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</b><br>- Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare<br>- Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice<br>- Deteriorare rapidă a stării clinice | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar.</li> <li>• Se administrează tocilizumab.</li> </ul> - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră<br>- Pacient cu masă corporală $\geq 30$ kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)<br>- Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.<br>- Dacă nu există nicio reacție 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.<br>- Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12 - 18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în</li> </ul> |

|  |                                                                   |
|--|-------------------------------------------------------------------|
|  | doză<br>- mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |
|--|-------------------------------------------------------------------|

- Reacții adverse de natură neurologică
  - Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiință, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și 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 și 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.
  - Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere 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.
  - Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
  - Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.
  - Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții 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 și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
  - Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
  - Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
  - Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
  - Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
  - Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
  - Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

## **VI. PRESCRIPTORI:**

Tratamentului se prescrie și se administrează de către medicii din specialitățile hematologie și onco hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia De Terapii Celulare a MS.

## **B. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)**

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

- Pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

### **III. CONTRAINDICAȚII:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

### **IV. TRATAMENT**

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;

Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției 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 și eliberarea tisagenlecleucel durează 3 - 4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului.

#### Doze

#### Doze la pacienții adulți cu DLBCL

- 0,6 până la 6 x 10<sup>8</sup> celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

#### Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este  $\leq 1000$  celule/ $\mu$ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este  $> 1.000$  celule/ $\mu$ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

#### DLBCL

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină ( $25 \text{ mg/m}^2$  intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă ( $250 \text{ mg/m}^2$  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 conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină ( $90 \text{ mg/m}^2$  intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică  $\leq 1000$  celule/ $\mu$ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

#### Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

#### Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.

- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului

- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță 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 precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

#### Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală ( $20^\circ \text{C}$  -  $25^\circ \text{C}$ ), tisagenlecleucel trebuie



perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține 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 depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție 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  $\leq 20$  ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

### **V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ȘI PRECAUȚII:**

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăror dintre afecțiunile de mai jos.
  - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
  - Infecție activă necontrolată;
  - Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
  - Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parțial; pacienții cu răspuns parțial se revaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirării obținerii răspunsului complet
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților 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 și 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani
- Sindromul de eliberare de citokine
  - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită 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) și 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 pacienți adulți cu DLBCL.

- În aproape toate cazurile, apariția 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 funcție de tabloul clinic al pacientului și 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 și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.

- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

| <b>- Severitatea sindromului de eliberare de citokine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>- Tratament</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>- Sindrom prodromal:</b><br>- Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | - Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>- Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</b><br>- Febră mare<br>- Hipoxie<br>- Hipotensiune arterială ușoară                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>- Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</b><br>- Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare<br>- Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice<br>- Deteriorare rapidă a stării clinice | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar.</li><li>• Se administrează tocilizumab.<ul style="list-style-type: none"><li>- Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră</li><li>- Pacient cu masă corporală <math>\geq</math> 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg)</li></ul></li><li>- Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.</li><li>- Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză</li></ul> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.</p> <p>- Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12 - 18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză - mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.</li> </ul> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- Reacții adverse de natură neurologică

- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiință, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și 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 și 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.

- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere 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.

- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.

- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.

- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții 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 și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.

- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.

- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.

- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului

hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.

- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.

- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.

- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.

- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

## VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

### Anexa Nr. 1

Denumirea Spital/ Clinică Hematologie

## CERERE DE EVALUARE A INDICAȚIEI DE TRATAMENT CU TISAGENLECLEUCEL

### Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății

(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 și unul care va fi trimis medicului curant)

|                                                                                               |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| - Nume:                                                                                       | - Prenume:                  |
| - CNP:                                                                                        | - CI/Certificat de naștere: |
| - Vârstă:                                                                                     | - Tel:                      |
| - Adresă:                                                                                     | - E-mail:                   |
| <b>- Reprezentant legal/Persoana de contact (se va completa în cazul pacienților minori):</b> |                             |
| - 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:                                                                                               |   |
| - Diagnostic secundare:                                                                                        | - |
| - 1                                                                                                            | - |
| - 2                                                                                                            | - |
| - 3                                                                                                            | - |
| - 4                                                                                                            | - |
| - Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu TISAGENLECLEUCEL <input type="checkbox"/> |   |
| - 1 .....                                                                                                      |   |
| - 2 .....                                                                                                      |   |
| - 3 .....                                                                                                      |   |

\*) Comisia de Terapii Celulare va propune Centrul de Transplant unde se va efectua procedura, respectând ordinea preferințelor pacientului.

### A. ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Data Diagnostic:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| - Diagnostic antecedent de Limfom folicular<br>Da/NU                                                                                                                                                                                                                                                                                         | - Dacă DA:<br>- Data .....<br>- Linii de tratament anterioare:<br>- 1. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....<br>- 2. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....<br>- 3. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... |
| 1. Examen HP de Limfom cu celula mare B - GCB / NonGCB<br>2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B<br>- Data .....<br>- Linii de tratament anterioare:<br>- 1. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....<br>- 2. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....<br>- 3. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat ..... |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| - Data .....<br>- Linii de tratament anterioare:<br>- 1. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....<br>- 2. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....<br>- 3. .... oprită în luna ...../anul ..... rezultat .....                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| - Data exactă a ultimului tratament:                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| - Prindere SNC în antecedente: Da/NU:                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| - Ultima puncție 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 <sup>9</sup> /L          |

## B. BILANȚUL ACTUAL

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Situația bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| - Funcția cardiacă: EKG și FEVS (ecocardiograma)<br>- FEV > 40%<br>- evaluare ecografică pentru pericardită                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| - Funcția hepatică:<br>- AST, ALT, LDH, bilirubină, ΨGT (AST/ALT < 5 x ULN; bilirubina < 2 mg/dL; limita crescută acceptată pentru Sindromul Gilbert)                                                                                                                                                                                                                                             |
| - Funcția renală: uree, creatinină, acid uric Clearance la creatinină > 30 mL/min                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| - Hemoleucograma:<br>- ANC > 1 x 10 <sup>9</sup> /L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| - Imagistica SNC (RMN cap):<br>- IRM nu este solicitat excepție făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente                                                                                                                                                                                                                                             |
| - Puncție lombară:<br>- Puncția lombară nu este cerută excepție făcând cei care au istoric de boală SNC sau cei care au simptome neurologice prezente                                                                                                                                                                                                                                             |
| - Fertilitate:<br>- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină din ser sau urină negativ                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| - Istoric de malignitate:<br>- (Este obligatorie absența istoricului de malignitate altul decât carcinomul in situ: cervix, vezică, sân, cu excepția cazului în care este liber de boală și în afara tratamentului de mai mult de 3 ani)                                                                                                                                                          |
| - Istoric de boli autoimune:<br>- (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:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| - Existenta sau suspiciunea unei infecții fungice, bacteriene, virale sau alt tip:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| - Funcția pulmonară (teste funcționale ventilatorii - opțional):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <div> <div> <b>- Markeri infecțioși: (cu 30 zile înainte de afereză)</b><br/> - Ac anti HIV 1 și HIV 2 HIV p24 antigen<br/> - HIV 1/2 PCR<br/> - Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR<br/> - Anti HCV HCV PCR </div> <div> - THPA<br/> - Anti HTLV 1 și 2 CMV Anti IgG CMV Anti IgM<br/> EBV Anti IgG EBV Anti IgM<br/> - Toxoplasma Anti IgG<br/> - Toxoplasma Anti IgM<br/> - Altele: </div> </div> |
| - Evaluare psihiatrică:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| - Alte boli asociate:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| - Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

- Alte observații (probleme sociale etc).

Ținând cont de tipul de boală și de evoluția acesteia, este de apreciat că la nivelul cunoștințelor medicale actuale, acest pacient are șanse mai mari de supraviețuire prin efectuarea unui tratament cu TISAGENLECLEUCEL:

|                      |                                         |
|----------------------|-----------------------------------------|
| - Data:              | - Semnătura și parafa medicului curant: |
| - Unitatea medicală: |                                         |

### C. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

|                                                                                                                                                     |             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|
| Data primirii cererii:                                                                                                                              |             |           |
| Data analizării cererii:                                                                                                                            |             |           |
| Rezultatul Cererii (Indicație De Terapie Cu TISAGENLECLEUCEL):                                                                                      | - Δ DA      | - Δ NU    |
| Motivarea formulată de comisie:                                                                                                                     |             |           |
|                                                                                                                                                     |             |           |
| Nivel de urgență:                                                                                                                                   | - Δ Ridicat | - Δ Mediu |
| Centrul de Transplant desemnat: .....                                                                                                               |             |           |
| Centrul de transplant are obligația să confirme preluarea pacientului și includerea în programul său de transplant, în termen de 7 zile lucrătoare. |             |           |
| Alte observații ale comisiei:                                                                                                                       |             |           |
|                                                                                                                                                     |             |           |

#### Avizul Comisiei de Terapii Celulare:

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> DA | <input type="checkbox"/> NU |
| Data:                       |                             |

|                    |    |                                              |                      |
|--------------------|----|----------------------------------------------|----------------------|
| <b>Președinte:</b> |    | Nume:<br>Prof. Univ. Dr. Alina Tanase        | Semnătura și parafa: |
| <b>Membrii</b>     | 2. | Nume:<br>Prof. Univ. Dr. Anca Colita         | Semnătura și parafa: |
|                    | 3. | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Smaranda Arghirescu | Semnătura și parafa: |
|                    | 4. | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Andrei Colita       | Semnătura și parafa: |
|                    | 5. | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Horia Bumbea        | Semnătura și parafa: |
|                    | 6. | Nume:<br>Conf. Univ. Dr. Erzsebet Lazar      | Semnătura și parafa: |
|                    | 7. | Nume:<br>Dr. Angela Dascalescu               | Semnătura și parafa: |
|                    | 8. | Nume:<br>Dr. Ciprian Tomuleasa               | Semnătura și parafa: |

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 193, cod (L020F): DCI BUPROPIONUM**

### **I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive NDRI

### **II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

- Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321) și dependența de nicotină.

- p. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficient; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

**320** - Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

### **IV. Tratament:**

Dozare:

Doza zilnică recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

### **V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:** 1 - 3 luni

### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 194, cod (L025C): DCI CYPROTERONUM**

### **I. Definiția afecțiunii**

- cancerul de prostată

### **II. Stadializarea afecțiunii**

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 pacienți dacă prezintă o recădere biochimică și 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 pacienților supuși radioterapiei care au un scor Gleason  $\geq 8$ .



### **c. Cancer prostatic metastazat hormonodependent**

#### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 creșterii inițiale a hormonilor sexuali masculini în timpul tratamentului cu agoniști ai gonadotrofinei (LH-RH) doza inițială 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 funcțiile hepatică și adrenocorticală, precum și determinarea numărului hematiilor din sânge.

- teste ale funcției hepatice înaintea începerii tratamentului și atunci când apar simptome sau semne care sugerează hepatotoxicitate.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

##### **- Contraindicații**

Sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, tumori hepatice în antecedente sau prezente (în carcinomul de prostată numai dacă acestea nu se datorează metastazelor), boli cașectizante (cu excepția carcinomului de prostată inoperabil), depresii cronice severe, manifestări tromboembolice în antecedente sau prezente, diabet sever cu modificări vasculare, anemie falcipară, hipersensibilitate la oricare dintre excipienții medicamentului.

##### **- Non-responder**

Cancer prostatic hormonorezistent

##### **- Non-compliant**

#### **VII. Prescriptori**

Medici specialiști oncologie medicală

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 195, cod (L026C): DCI TRASTUZUMABUMUM**

#### **A. Tratamentul cancerului mamar incipient și avansat local**

##### **I. Indicații:**

a) după intervenție chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) și radioterapie (dacă este cazul);

b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) și ciclofosamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;

c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel și carboplatină;

d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapie 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 și 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 și grade de diferențiere 2 - 3 sau ganglioni limfatici pozitivi (tratament neo-adjuvant/adjuvant); recidive locale operate, fără semne de evoluție de boală metastatică

e) FEVS > 50%.

**III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

a) FEVS < 50% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;

b) afecțiuni cardiace importante (pacienții 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 și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

c) sarcină/alăptare;

d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

**IV. Durata tratamentului:** 52 de săptămâni sau până la recurența bolii, oricare apare prima; nu se recomandă prelungirea perioadei de tratament după un an.

**V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP**

**VI. Monitorizare:**

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând 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  $\geq 10$  puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.

- în cazul recidivei bolii
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

**VIII. Prescriptori:** medici specialiști Oncologie medicală.

**B. Tratamentul cancerului gastric metastazat**

**I. Indicații:**

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii 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 pacienții 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+ și 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+ și test FISH/CISH/SISH pozitiv pentru Her2
- d) boală metastazată sau boală local avansată, inoperabilă;
- e) FEVS  $\geq 50\%$ .

**III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară** (la latitudinea medicului curant):

- a) FEVS < 50% sau scăderea cu 15% față de valoarea inițială și fără a se normaliza în 4 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții 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 și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de comorbidități
- d) sarcină/alăptare;
- e) hipersensibilitate la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

#### **V. Schema terapeutică:**

##### **Schema terapeutică la trei săptămâni**

Doză inițială de încărcare recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală. Doza de întreținere recomandată, la intervale de trei săptămâni, este de 6 mg/kg greutate corporală, (prima doză de întreținere se administrează la trei săptămâni de la administrarea dozei de încărcare).

#### **VI. Întreruperea tratamentului**

Criterii pentru întreruperea tratamentului:

- a) dacă procentul FEVS scade cu  $\geq 10$  puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile. Decizia va aparține medicului curant după informarea pacientului asupra riscurilor asociate continuării tratamentului.
- b) în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice)
- c) sarcină/alăptare;
- d) pacienții care prezintă dispnee de repaus determinată de complicațiile malignității avansate sau a comorbidităților
- e) decizia medicului oncolog curant
- f) decesul pacientului

#### **VII. Monitorizare:**

Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și 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 excepții, justificate, de la această regulă.

**VIII. Prescriptori:** medici specialiști oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 196, cod (L02BB04): DCI**  
**ENZALUTAMIDUM**

## **I. Indicații**

**1. Tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

**2. Tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**3. TRATAMENTUL bărbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

**4. Tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC) în asociere cu terapie de deprivare androgenică**

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere:**

#### **A. Pentru indicația nr. 1 și nr. 2**

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:

- a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau

- b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria în Solid Tumors - RECIST)

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ( $\leq 2.0$  nmol per litru);

- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate

- după chimioterapie (indicația nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală

- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelul:

- a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr. 1 a enzalutamidei).

- b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor  $< 4$  pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

### **B. Pentru indicația nr. 3**

- Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără caractere de celulă "în inel cu pecete" sau caractere de celulă mică

- Absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic - cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 1,5 cm, situate inferior de bifurcația aortică; dacă pacientul prezintă o leziune osoasă suspectă pe imagistica de screening osos, acesta este eligibil pentru tratament numai dacă a doua imagistică (CT sau IRM) infirmă prezența acesteia

- Rezistent la castrare (CPRC) și risc crescut de a dezvolta boală metastatică conform criteriilor:

- o nivel al testosteronului < 1,7 nmoli/litru) asociat cu progresia biochimică - adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA > 2 ng/ml conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020)

- o Timp de dedublare al PSA ≤ 10 luni

- Tratament de deprivare androgenică cu agonist/antagonist GnRH sau orihietomie bilaterală (castrare medical sau chirurgicală)

- Status de performanță ECOG 0 sau 1

- Vârsta ≥ 18 ani

### **C. Pentru indicația nr. 4**

- Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără celule "în inel cu pecete" sau caractere de celulă mică

- Boală metastatică documentată imagistic (CT, RMN și/sau scintigrafie); pacienții care prezintă doar metastaze ganglionare loco-regionale (pelve) nu sunt eligibili

- Pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic sensibil la terapie hormonală

- Status de performanță ECOG 0 sau 1

## **2. Criterii de excludere:**

### **A. Pentru indicația nr. 1 și nr. 2**

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);

- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;

- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

### **B. Pentru indicația nr. 3**

- Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, aminoglutetimidă sau enzalutamidă

- Tratament cu terapie hormonală (antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 $\alpha$  reductază, estrogeni) sau terapie biologică (altă decât cea pentru terapia osoasă), cu excepția tratamentului cu agoniști/antagoniști GnRH, în ultimele 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului
- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Istoric de cancer invaziv cu altă localizare, în ultimii 3 ani, cu excepția cancerelor complet tratabile
- Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță - conform RCP (de exp. numărul absolut de neutrofile < 1000/ $\mu$ L)
- Boli cardiovasculare semnificative clinic:
  - o Infarct miocardic și angina necontrolabilă în ultimele 6 luni
  - o Insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA prezentă sau istoric de insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA cu excepția cazului în care pacientul prezintă FEVS  $\geq$  50% la evaluarea cardiac în ultimele 3 luni înaintea inițierii tratamentului
  - o Istoric de aritmii ventriculare (ex. Fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară. Torsade vârfurilor)
  - o Istoric de bloc atrioventricular tip Mobitz II sau bloc de gradul III fără pacemaker permanent
  - o Hipotensiune cu TAsistolică < 86 mmHg; Hipertensiune necontrolabilă cu sistolică > 170 mmHg sau diastolică > 105 mmHg; Bradicardie < 45 bpm
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 săptămâni

#### **C. Pentru indicația nr. 4**

- Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, , aminoglutetimidă sau enzalutamidă
- Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- Pacienții care prezintă doar metastaze ganglionare loco-regionale (pelvine)
- Terapia de deprivare androgenică a fost inițiată de mai mult de 12 săptămâni - pentru boala metastatică sau mai puțin de 24 săptămâni dacă pacientul a fost tratat cu docetaxel
- Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță - conform RCP
- Boli cardiovasculare semnificative clinic
- Istoric de convulsii sau afecțiuni care cresc riscul de convulsii
- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 săptămâni
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

#### **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, indiferent de indicație
- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile
- Castrarea medicamentoasă cu analogi LHRH, indiferent de indicație, trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă
- Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obișnuită, 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 obișnuită.

##### **Modificarea dozelor datorită efectelor secundare**

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad  $\geq$  3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează

până la un Grad  $\leq 2$ , apoi se reia tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

#### **IV. Contraindicații:**

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și 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 inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

##### Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care pot predispute la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

##### Contracepția la bărbați și femei

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea 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 și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA;

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă** - indiferent de indicație

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase
- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea 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 creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului.

#### **VIII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM**

#### **I. Indicația 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 bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul 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 bărbați adulți 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 indicația nr. 1 de mai sus - pacienți recent diagnosticați, cu risc ridicat, definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc:
  - scor Gleason  $\geq 8$
  - prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
  - prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
  - a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
  - b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;
  - deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin ( $\leq 2.0$  nmol per litru);
  - funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
- a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
- b. pacienți 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 resimțită în ultimele 24 de ore).

## **III. Criterii de excludere**

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de  $5\alpha$  reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară
- administrare concomitentă 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 (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin 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, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

##### **Înainte de inițierea 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 și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

##### **Periodic:**

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum**

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

**Progresie radiologică**, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți 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-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

**Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea 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 creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

**Progresia valorii PSA:** creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic

- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului

- dezvoltarea toxicității de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

## **VII. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 198, cod (L031C): DCI ERLLOTINIBUM**

### **A. Cancerul pulmonar non-microcelular**

#### **I. Indicații:**

a) tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.

b) tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie.

c) tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim de chimioterapie anterior (pentru acești pacienți nu este necesar să fie determinat statusul mutațional EGFR).

#### **II. Criterii de includere:**

a) vârstă peste 18 ani;

b) ECOG 0 - 3;

c) NSCLC local avansat, metastazat sau recidivat;

d) prezența mutațiilor activatoare ale EGFR (obligatorie numai pentru indicațiile de linia 1 și de menținere)

#### **III. Criterii de excludere/întrerupere:**

a) insuficiență hepatică sau renală severă;

b) comorbidități importante, care în opinia medicului curant, nu permit administrarea tratamentului;

c) sarcină/alăptarea;

d) hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți;

e) pacienți care prezintă mutație punctiformă T790M a EGFR, identificată la diagnostic sau la progresia bolii;

f) apariția bolii pulmonare interstițiale acute.

#### **IV. Durata tratamentului:**

- până la progresia bolii (cu excepția pacienților care încă prezintă beneficiu clinic)

- până la apariția unor toxicități inacceptabile (în opinia medicului curant);
- tratamentul se va întrerupe în cazul non-compliancei 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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

**VII. Prescriptori:** Medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **B. Cancerul de pancreas**

### **I. Indicații**

- cancerul de pancreas local avansat/metastazat/recidivat confirmat histopatologic sau citologic

### **II. Criterii de includere**

- pacienți netratați anterior pentru stadiul metastatic, boala local avansată sau boală recidivată;
- examen histopatologic/citologic pozitiv pentru adenocarcinom pancreatic
- ECOG 0 - 2;
- vârsta > 18 ani
- funcții hepatică și hematologică adecvate, care să permită administrarea tratamentului specific.

### **III. Posologie**

- 100 mg/zi (o tabletă), în combinație cu gemcitabina;
- doza de erlotinib se poate reduce în caz de reacții adverse, la 50 mg/zi;
- tratamentul se continuă până la progresia bolii (în lipsa beneficiului clinic) sau apariția toxicității inacceptabile (în opinia medicului curant)

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

### **V. Criterii de întrerupere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Non-compliant: pacientul nu ia tableta zilnic sau refuză deliberat continuarea tratamentului.
- Apariția unor toxicități 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 și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 199, cod (L032C): DCI PEGFILGRASTIMUM**

\*\*\* Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 200, cod (L033C): DCI TRASTUZUMABUM**

### **Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic**

#### **I. Indicații:**

Trastuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar metastazat (CMM), HER2 pozitiv:

- a) în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților care nu au urmat tratament chimioterapic pentru boala lor metastatică.
- b) ca monoterapie în cazul pacienților tratați anterior cu cel puțin două scheme chimioterapice pentru boala lor metastatică; chimioterapia anterioară trebuie să fi inclus cel puțin o antraciclină și un taxan, cu excepția cazurilor în care aceste chimioterapice nu erau indicate; pacienții cu receptori hormonali prezenți trebuie de asemenea să fi prezentat un eșec la tratamentul hormonal, cu excepția 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 prezenți.

#### **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% și scăderea cu 10 puncte față de valoarea inițială, fără normalizare în 3 săptămâni;
- b) afecțiuni cardiace importante (pacienții 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 și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)
- c) sarcină/alăptare;
- d) Hipersensibilitate cunoscută la trastuzumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienți

**IV. Durata tratamentului:** până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

#### **V. Schema terapeutică săptămânală și la trei săptămâni - conform RCP**

#### **VI. Întreruperea tratamentului**

• dacă procentul FEVS scade cu  $\geq 10$  puncte sub valoarea inițială și sub 50%, tratamentul trebuie întrerupt temporar și se repetă evaluarea FEVS în aproximativ 3 săptămâni; Dacă FEVS nu s-a îmbunătățit, sau a continuat să scadă, sau dacă a fost dezvoltată ICC simptomatică, trebuie avută serios în vedere întreruperea definitivă a tratamentului, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiile pentru pacientul respectiv depășesc riscurile.

- în cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice)
- sarcină/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

## **VII. Monitorizare:**

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- La pacienții la care se administrează chimioterapie conținând antraciline 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 specialiști Oncologie medicală

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM**

### **1. CANCER COLORECTAL**

#### **I. Indicații**

- 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 pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat
- NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță 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 pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat
- NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan
- vârstă > 18 ani
  - funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
  - ECOG PS 0 - 2

#### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

#### **IV. Posologie**

- doză de încărcare: 400 mg/m<sup>2</sup>, ulterior 250 mg/m<sup>2</sup> săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m<sup>2</sup> 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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

## **VI. Criterii de întrerupere**

### **a) definitivă**

- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

### **b) temporară**

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad  $\leq 2$  (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală

## **2. CANCER CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI**

### **I. Indicații**

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)

### **II. Criterii de includere**

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asociere cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)
- Vârsta  $> 18$  ani
- Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0 - 2

### **III. Criterii de excludere:**

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină/alăptare
4. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de cetuximab
5. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

### **IV. Posologie**

Doza de încărcare:  $400 \text{ mg/m}^2$ , ulterior  $250 \text{ mg/m}^2$  săptămânal, până la 6 cicluri, urmate de  $500 \text{ mg/m}^2$  la 2 săptămâni în mențință.

Nota 1: Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil sau doar cu Cisplatin/Carboplatin timp de 6 cicluri sau cu Cisplatin/Carboplatin și Paclitaxel/Docetaxel timp de 4 cicluri urmat de cetuximab în mențință la 2 săptămâni

Nota 2: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Înainte de prima perfuzie, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înainte de toate perfuziile ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

#### **V. Monitorizare**

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii la 3 - 6 luni

#### **VI. Criterii de întrerupere**

##### **a) definitivă**

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

##### **b) temporară**

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad  $\leq 2$  (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

**VII. Prescriptori:** medici specialiști oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 202, cod (L038C): DCI SORAFENIBUM**

#### **A. Carcinomul hepatocelular**

##### **I. Indicații**

a) carcinom hepatocelular (CHC) apărut pe hepatită cronică/ciroză hepatică, diagnosticat prin:

- **două investigații imagistice** (CT multi-detector și RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori  $< 1$  cm **sau**
- **o investigație imagistică** (CT multi-detector sau RMN cu substanță de contrast hepato-specifică/contrast dinamic) pentru tumori  $\geq 1$  cm **sau**
- **examen histopatologic (HP)**

b) carcinom hepatocelular în absența hepatitei cronice/cirozei hepatice diagnosticat prin

- **examen histopatologic (HP)**

##### **II. Criterii de includere**

- CHC
- nerezecabil, local avansat/metastatic sau
- cu contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităților asociate sau
- pacient cu CHC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală sau,
- CHC care a progresat după intervenții ablativă (RFA, alcoolizare)/TACE/chirurgicale
- vârstă  $> 18$  ani



- indice de performanță ECOG 0 - 2
- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță:
  - a) neutrofile  $> 1.000/\text{mm}^3$ , trombocite  $> 50.000/\text{mm}^3$
  - b) bilirubina totală  $< 2,5$  ori limita superioară a normalului (LSN), transaminaze (AST/SGOT, ALT/SGPT) și fosfataza alcalină  $< 5$  ori LSN

### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență 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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

### **VI. Criterii de întrerupere**

#### **a) definitivă**

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic
- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică
- perforație gastro-intestinală
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- decizia pacientului
- decizia medicului prescriptor

#### **b) temporară**

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):

- toxicitatea cutanată grad 3 - 4
- hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă
- evenimentele hemoragice severe
- ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic
- intervenții chirurgicale majore

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

## **B. Carcinomul renal**

### **I. Indicații**

- 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 pacienți:
  - fără tratament sistemic anterior sau

- tratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază sau inhibitori de m-TOR sau anti-VEGF și care au progresat sub aceste terapii sau

- tratați anterior cu interferon-alfa sau interleukina-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii

- vârstă > 18 ani

- ECOG PS 0 - 2

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- 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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

### **VI. Criterii de întrerupere**

#### **a) definitivă**

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic

- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după

terapia simptomatică specifică

- perforație gastro-intestinală

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

#### **b) temporară**

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):

- toxicitatea cutanată grad 3 - 4

- hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă

- evenimentele hemoragice severe

- ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic

- intervenții chirurgicale majore

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## **C. Carcinom tiroidian**

### **I. Indicații:**

- carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv (<sup>131</sup>I)

### **II. Criterii de includere:**

- diagnostic de carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic

- carcinom tiroidian diferențiat refractar la iod radioactiv (IRA) definit ca:

- prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau
- administrarea cumulată de IRA  $\geq 22,3$  GBq sau
- apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni sau
- după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt

- vârstă > 18 ani

- ECOG PS 0 - 2

- TSH < 0,5 mU/L

- probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

### **III. Criterii de excludere:**

- alte subtipuri de cancere tiroidiene (anaplastic, medular, limfom, sarcom)

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- 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 și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

### **VI. Criterii de întrerupere**

#### **a) definitivă**

- boala progresivă documentată imagistic, cu excepția pacienților care prezintă beneficiu clinic

- reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor și/sau după terapia simptomatică specifică

- perforație gastro-intestinală

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- decizia pacientului

- decizia medicului prescriptor

#### **b) temporară**

- reacțiile adverse severe impun reducerea dozelor și/sau întreruperea temporară/definitivă a tratamentului (a se vedea și RCP):

• toxicitatea cutanată grad 3 - 4

• hipertensiunea arterială severă/persistentă sau criza hipertensivă

• evenimentele hemoragice severe

• ischemie cardiacă și/sau infarctul miocardic

• intervenții chirurgicale majore

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 203 cod (L039C): DCI LEUPRORELINUM**

## A. CANCER DE PROSTATĂ

**Cancerul de prostată** reprezintă principala neoplazie care afectează sexul masculin. În ceea ce privește incidența, aceasta este în continuă creștere din cauza tendinței marcate de îmbătrânire a populației. La nivel mondial se estimează că circa 33% dintre cancerele nou depistate sunt reprezentate de cancerul de prostată, cu o creștere medie estimată a incidenței de aproximativ 2% pe an, până în anul 2015. Cancerul de prostată este responsabil de circa 9% din totalul deceselor specifice prin afecțiuni 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 pacienții pot beneficia de terapii cu intenție curativă precum prostatectomia radicală sau radioterapia. Consecințele acestor abordări diagnostice și terapeutice sunt:

- scăderea vârstei medii a pacienților în momentul stabilirii diagnosticului de la 70 de ani în 1986 la 62 de ani în 2004.
- reducerea incidenței metastazelor în momentul diagnosticului de la 26% în 1986 la 3% în 2004.
- reducerea ratei mortalității specifice.

Tabloul clinic al pacienților cu cancer de prostată în momentul prezentării la medic poate cuprinde: PSA crescut, nodul(i) prostatici duri la tușeul rectal, simptome sugestive pentru infecție de tract urinar, obstrucție vezicală, disfuncție erectilă, simptomatologie sugestivă pentru diseminări metastatice (dureri osoase, dureri lombare joase, edeme gambiere).

Algoritmul de diagnostic al cancerului de prostată presupune:

- tușeu rectal
- dozarea nivelului seric al PSA
- ultrasonografie transrectală
- biopsie în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de certitudine și a scorului Gleason (cu excepția pacienților vârstnici/a celor care refuză această manevră de diagnostic)

Stadializarea și evaluarea gradului de risc al pacienților diagnosticați cu cancer de prostată sunt obligatorii anterior stabilirii conduitei terapeutice (vezi punctele I.2.A. și I.3.A.).

În mod tradițional, analogii LHRH - inclusiv acetatul de leuprorelină - au fost utilizați în terapia cancerului de prostată metastatic (N+ sau/și M+) precum și în stadiile avansate locale (T3 și T4). Recomandările terapeutice actuale s-au extins la toate stadiile cu risc crescut D'Amico de recidivă (T3-4 sau scor Gleason biptic > 7 sau PSA seric > 20 ng/ml), precum și la cele cu risc intermediar de recidivă, în prezența a cel puțin 2 factori de risc dintre: PSA între 10 și 20 ng/ml, scor Gleason biptic 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 acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare testiculară ("flare-up" testosteronic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor specifici hipofizari, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție testiculară.

În cancerul de prostată local avansat, Acetatul de leuprorelină are eficacitate comparabilă cu terapii tradiționale precum orhiectomia sau dietilstilbestrolul, în condițiile unui profil de siguranță și tolerabilitate net superioare acestora, prin evitarea impactului psihologic negativ al orhiectomiei sau a efectelor secundare cardiovasculare importante ale dietilstilbestrolului.

Inițierea precoce a terapiei hormonale cu Acetatul de leuprorelină la pacienții cu cancer de prostată avansat ameliorează semnificativ și durabil (până la 10 ani) intervalul liber până la progresia bolii și conferă un avantaj statistic semnificativ de supraviețuire (specifică și globală).

Terapia neoadjuvantă de deprivare androgenică cu Acetatul de leuporelină asociată prostatectomiei radicale determină reducerea volumului prostatic la până la 50% dintre pacienți și poate contribui la scăderea valorilor serice ale PSA.

Terapia neoadjuvantă cu Acetatul de leuporelină asociată radioterapiei este benefică pentru pacienții cu cancer de prostată local avansat cu risc intermediar/crescut, determinând scăderea riscului de recurență locoregională și biochimică, prelungirea intervalului de progresie liber de boală precum și reducerea mortalității specifice.

Acetatul de leuporelină este disponibil în trei forme de prezentare: lunară, trimestrială sau semestrială. Administrarea trimestrială sau semestrială crește complianța la terapie a pacienților prin reducerea numărului de injecții precum și a numărului de vizite medicale, ca urmare a sincronizării acestora cu ritmul recomandat al controalelor medicale periodice.

Studii clinice randomizate comparative și meta-analize demonstrează că Acetatul de leuporelină are eficacitate și profil de siguranță echivalente cu alți analogi LHRH.

## **B. CANCER MAMAR**

Acetatul de leuporelină este un agonist LHRH (GnRH) care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimularea ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelurilor de LH și FSH și inhibiție ovariană.

În cancerul mamar hormonosensibil la pacientele pre- și perimenopauzale, Acetatul de leuporelină este (alături de tamoxifen) opțiunea terapeutică standard. Date recente evidențiază o prelungire a duratei recomandate a terapiei hormonale de la 2 ani la 5 ani. Acetatul de leuporelină reprezintă o terapie adjuvantă eficientă, ce poate oferi un avantaj de supraviețuire și are un profil de siguranță și tolerabilitate superioare polichimioterapiei CMF. Aceste considerații legate de calitatea vieții raportată la beneficiile terapeutice sunt deosebit de importante în alegerea dintre ablația ovariană cu analogi LHRH și polichimioterapie.

### **I. Criterii de includere în protocolul de tratament cu acetat de leuporelină**

#### **I.1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu acetat de leuporelină în cancerul de prostată**

1. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil cu indicație de terapie de deprivare androgenică primară (vezi mai jos) și care nu acceptă castrarea chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată
2. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadiu metastatic simptomatic, pentru ameliorarea simptomatologiei (terapie paliativă)
3. pacienți cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii local avansate, ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă radioterapiei convenționale
4. pacienți cu cancer de prostată localizat și volum prostatic  $> 50 \text{ cm}^3$ , ca terapie neoadjuvantă brahiterapiei (sau altei forme de terapie minim invazivă)
5. pacienți cu cancer de prostată localizat cu risc intermediar sau crescut, ca terapie neo- și/sau adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brahiterapiei.
6. ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții 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 și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuporelină la pacienții 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: Rezonanță magnetică multiparametrică prostatică sau ecografie transrectală (pentru stadializare); Radiografie toracică

### **I.3. Evaluări complementare pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină la pacienții 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 existenței unei suspiciuni clinice de metastaze osoase sau dacă tumora este T3-4 sau slab diferențiată (scor Gleason > 7) sau PSA > 20 ng/l

## **II. Schema terapeutică a pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină**

Terapia cu acetat de leuprorelină se prescrie pacienților care îndeplinesc criteriile de includere expuse la punctul I.1.

### **Scheme terapeutice recomandate pentru pacienții 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 funcție de produsul medicamentos)

1. Terapie de privare androgenică primară la pacienții cu cancer de prostată hormonosensibil în stadii avansate:

- **acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, 18 - 36 luni.**

2. Terapie paleativă la pacienții 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 funcție de evoluția simptomatologiei și nivelul calității vieții, care trebuie să fie superioară sub tratament comparativ cu lipsa acestuia. Obținerea unui nivel seric de castrare (testosteron < 50 ng/ml) poate constitui un criteriu de întrerupere a terapiei cu acetat de leuprorelină (sau alți analogi de LHRH)**

3. Terapie neoadjuvantă 2 - 4 luni/concomitentă (+2 luni) iradierii pentru:

3.a. pacienți 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" (formațiune tumorală mare/> 50% biopsii pozitive):

- **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial timp de 2 - 9 luni anterior radioterapiei/brăhiterapiei și continuat timp de 4 luni după inițierea acesteia**

3.b. pacienți 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 +/- brăhiterapiei și continuat timp de 18 - 36 luni după inițierea acesteia**

3.c. pacienți cu cancer de prostată cu risc D'Amico scăzut (T1-2a-b și PSA < 10 ng/ml și scor Gleason < 7) și volum prostatic > 50 cm<sup>3</sup>, ca terapie neoadjuvantă, anterior brăhiterapiei (BT) sau radioterapiei externe (RTE):

- **acetat de leuprorelină, lunar, trimestrial sau semestrial inițiat cu circa 4 luni (2 - 6 luni) anterior BT sau RTE.**

4. Pacienți cu cancer de prostată cu risc crescut (Scor Gleason 8 - 10 sau T3-, ca terapie adjuvantă radioterapiei convenționale și/sau brăhiterapiei:

**- acetat de leuprorelină lunar, trimestrial sau semestrial, timp de 2 - 3 luni anterior radioterapiei și continuat timp de minim 6 luni după inițierea acesteia (maxim 3 ani).**

5. Pacienți pN+ sau cu risc mare de recurență biologică după prostatectomie radicală (pNo dar scor Gleason 8 - 10 sau timp de dublare a PSA  $\leq$  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 funcție de simptomatologia, calitatea vieții 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.

Deși 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 inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de 2 - 4 săptămâni - pentru prevenirea efectelor de tip "flare up" testosteronic

B. antiandrogen inițiat simultan cu acetatul de leuprorelină și continuat pe o perioadă de minimum 6 luni - recomandat pentru pacienții cu boală metastatică.

### **III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice în monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 pacienților cu cancer de prostată**

A. Pacienți care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină: hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

B. Pacienți cu cancer de prostată metastatic și 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:** inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați

### **C. ENDOMETRIOZA/LEIOMIOMATOZA UTERINĂ**

**Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul specific și 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 și corelându-se într-o manieră foarte strânsă cu simptomele de dismenoree.

Prevalența 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 și confirmarea prin examen histopatologic.

Terapia endometriozei este inițiată frecvent pe criterii clinice și/sau teste non-invazive (examen clinic, ultrasonografie) și 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) și/sau medicale: antiinflamatorii nesteroidiene, contraceptive orale, progestative, norethindone, dispozitive intrauterine cu eliberare de levonogesterel, Depo-provera, agoniști ai GnRH (LHRH), danazol.

Acetatul de leuprorelină este un agonist GnRH care acționează prin activare hipofizară cu creșterea inițială a nivelurilor de LH și FSH ce determină stimulare ovariană ("flare-up" estrogenic) urmată de fenomene de "downregulation" a receptorilor, cu reducerea nivelelor de LH și FSH și inhibiție ovariană. De asemenea, există dovezi privitoare la mecanisme de acțiune complementare precum stimularea apoptozei și reducerea proliferării celulare mediate de citokinele proinflamatorii (IL-1B și VEGF).

Acetatul de leuprorelină este o medicație eficientă și bine tolerată în terapia endometriozei, beneficiile constând în ameliorarea simptomatologiei dureroase precum și în reducerea dimensiunilor lezionale. Durata recomandată a terapiei este de maximum 6 luni.

Există experiență clinică privitoare la administrarea acetatului de leuprorelină pe termen lung (peste 6 luni) în asociere cu terapie de "add-back" (progesteron sau combinații 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 și în prevenirea demineralizărilor osoase secundare terapiei de lungă durată cu agoniști GnRH.

De asemenea, dovezi clinice recente susțin administrarea acetatului de leuprorelină pentru terapia infertilității asociate endometriozei. Studii clinice atestă că terapia cu acetat de leuprorelină pe o perioadă de 3 - 6 luni anterior fertilizării in vitro crește 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 afecțiune tumorală benignă.

Simptomatologia clinică este extrem de asemănătoare cu cea a endometriozei: dureri pelviene/senzație de presiune intrapelvică, dismenoree, menometroragie, disfuncția organelor reproducătoare precum și 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 acțiune sugerat constă în inhibiția de către acetatul de leuprorelină a căilor de semnalizare mediate de estradiol și 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 și lezional, ameliorarea valorilor



serice ale hemoglobinei și hematocritului precum și reducerea semnificativă a simptomatologiei dureroase pelviene.

## **I. Criterii de includere a pacienților în protocolul pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină**

### **1. Categoriile de paciente eligibile pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină**

A. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care aceasta este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

B. Paciente cu diagnostic/suspiciune clinică de endometrioză ca terapie adjuvantă pre- și/sau postoperatorie

C. Paciente cu infertilitate secundară endometriozei, anterior fertilizării in vitro

D. Paciente cu diagnostic de leiomiomatoză uterină, ca terapie adjuvantă anterior intervenției chirurgicale (miomectomie/histerectomie)

E. Paciente perimenopauzale cu diagnostic de leiomiomatoză uterină și care nu acceptă intervenția chirurgicală sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, pentru ameliorarea simptomatologiei

### **2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu acetat de leuprorelină**

A. Anamneză completă (inclusiv cu istoricul menstruelor)

B. Examen fizic complet

C. Ultrasonografie pelviană

D. Examine de laborator: hemoleucogramă, VSH, sumar de urină, culturi endocervicale (gonococ, chlamidii)

E. Test de sarcină

F. Prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic (protocol operator) și/sau histopatologic

### **3. Evaluări complementare pentru inițierea 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 investigații 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 combinații 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.

Deși 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 eficacității terapeutice în monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină**

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților în tratament cu acetat de leuprorelină vor fi efectuate lunar de către un medic specialist ginecolog.

Acestea vor include evaluarea dismenoreei, a durerilor/sensibilității pelviene, a dispareuniei severe precum și a indurației pelviene. Sensibilitatea și indurația 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 și Behrman sau chestionarul cu 79 de puncte McGill)

Pentru cazurile la care se consideră oportună/necesară administrarea prelungită (peste 6 luni) de acetat de leuprorelină, se recomandă evaluarea prin osteotomodensitometrie a densității minerale osoase lombare la un interval de până la 12 luni de la inițierea terapiei.

### **IV. Criteriile de excludere de la tratamentul cu acetat de leuprorelină ale pacienților cu endometrioză/leiomiomatoză uterină**

#### **A. Paciente care au contraindicații pentru tratamentul cu acetat de leuprorelină:**

1) hipersensibilitate cunoscută la acetatul de leuprorelină, la nonapeptide similare sau la oricare dintre excipienți

2) femei gravide sau care intenționează să rămână gravide în timpul acestui tratament

3) paciente cu sângerare vaginală nedagnosticată

#### **B. Acetatul de leuprorelină trebuie administrat cu precauție la femeile care alăptează.**

**V. PRESCRIPTORI:** Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 204, cod (L040C): DCI GOSERELINUM**

### **1. ONCOLOGIE**

#### **I. Definiția afecțiunii:**

- 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 și Goserelin implant 10,8 mg)

#### **II. Stadializarea afecțiunii:**

- Cancer de sân în stadiu avansat (Stadiile III și IV) (Goserelin implant, 3,6 mg)
- Cancer de sân diagnosticat în stadiu precoce (Stadiul I și 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 pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;

- Adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
- Adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții 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:** bărbați
  - **Parametrii clinico-paraclinici:** cancer de prostată care răspunde la tratament hormonal.
- **Goserelin implant, 10,8 mg:**
  - **Vârstă, sex:** bărbați
  - **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 pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
    - ca tratament adjuvant înainte de radioterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu risc crescut de progresie sau local avansat;
    - ca tratament adjuvant al prostatectomiei radicale la pacienții cu carcinom de prostată local avansat cu risc crescut de progresie a bolii.

### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 puțin 2 ani sau 5 ani la pacientele cu risc crescut și/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 supraviețuire comparativ cu radioterapia izolată (Goserelin implant 10,8 mg)

### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

#### **Parametrii clinico-paraclinici:**

#### **Cancerul de sân:**

- examen fizic,
- examene de laborator ale sângelui,

- imagistică (Rx, echo sau CT - acolo unde este necesar, în funcție de evoluția bolii)

#### **Cancerul de prostată:**

- monitorizarea PSA;
- creatinina, hemoglobina și monitorizarea funcției hepatice;
- scintigrafie osoasă, ultrasunete și radiografie pulmonară.

#### **Periodicitate:**

În cancerul de sân avansat: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția 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 și contralaterală la fiecare 1 - 2 ani.

În cancerul de prostată fără metastaze la distanță (M0), urmărirea pacienților se face la fiecare 6 luni.

În cancerul de prostată cu metastaze la distanță (M1) urmărirea pacienților se face la fiecare 3 - 6 luni.

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

**Reacții adverse:** nu este cazul, dar criteriu de excludere poate fi oricare dintre următoarele:

##### **Contraindicații pentru goserelin implant 3,6 mg:**

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

Sarcină

Utilizarea goserelin în timpul alăptării nu este recomandată

Goserelin nu este indicat la copii

##### **Contraindicații pentru goserelin implant 10,8 mg:**

Hipersensibilitate la goserelină, la alți analogi LHRH (cum sunt: goserelină, leuprorelină, triptorelină, buserelină) sau la oricare dintre excipienți.

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

## **2. ENDOMETRIOZA**

### **I. Definiția afecțiunii:**

- Endometrioză

### **II. Stadializarea afecțiunii:**

- Endometrioză stadiile I, II, III și IV

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

- vârstă, sex: femei diagnosticate cu endometrioză
- parametrii clinico-paraclinici: prezența leziunilor endometriale diagnosticate laparoscopic, (protocol operator) și/sau histopatologic

### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 și periodicitate)

- parametrii clinico-paraclinici:

- **clinic:** ameliorează simptomatologia, inclusiv durerea

- **paraclinic:** reduce dimensiunile și numărul leziunilor endometriale.

- periodicitate: evaluarea răspunsului după primele 3 luni de tratament, apoi ori de câte ori este necesar, în funcție de evoluția bolii.

Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu goserelinum sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

#### **V. Criterii de excludere din tratament:**

- Contraindicații:

Hipersensibilitate la goserelin, la alți analogi LHRH sau la oricare dintre excipienți.

- Sarcină.

- Utilizarea implantului cu Goserelin în timpul alăptării nu este recomandată.

Co-morbidități: Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase. S-a dovedit că terapia de substituție hormonală, adițională (un preparat estrogenic și un progestativ, zilnic), la pacientele care primesc Goserelin pentru endometrioza, reduce demineralizarea osoasă, precum și simptomatologia vasomotorie.

Goserelin trebuie folosit cu precauție la femeile cu afecțiuni metabolice osoase

- Non-responder
- Non-compliant

**VI. Reluare tratament (condiții)** - Curele de tratament nu trebuie repetate datorită riscului apariției demineralizării osoase.

**VII. Prescriptori:** medici din specialitatea obstetrică-ginecologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 205, cod (L042C): DCI SUNTINIBUM**

#### **I. Indicații:**

1. Carcinomul renal avansat și/sau metastatic
2. Tumori stromale gastro-intestinale maligne (GIST) nerezecabile și/sau metastatice după eșecul terapiei cu imatinib mesilat datorită rezistenței sau intoleranței
3. Tratamentul tumorilor neuroendocrine pancreatice pNET bine diferențiate, nerezecabile sau metastatice, la adulți care au prezentat progresia bolii

#### **II. Criterii de includere pentru indicația - carcinom renal:**

- a. diagnostic histopatologic de carcinom renal
- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică):
  - care nu au primit tratament sistemic anterior
  - după tratament anterior cu citokine (interferon și/sau interleukina-2)
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

#### **Criterii de includere pentru indicația - GIST:**

- a. Diagnostic histopatologic de tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), confirmat imunohistochimic
- b. Boala metastazată, local avansată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
- c. Pacienți tratați cu imatinib în prima linie și care au progresat sau nu au tolerat acest tratament
- d. vârstă > 18 ani
- e. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- f. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

#### **Criterii de includere pentru indicația - tumori neuroendocrine pancreatice:**

- a. diagnostic histopatologic de tumora neuroendocrină pancreatică

- b. pacienți cu stadiu avansat (boala recidivată/metastatică), în evoluție
- c. vârstă > 18 ani
- d. Indice de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- e. probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

### **III. Tratament**

#### **Doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament**

##### **a. pentru indicațiile carcinoma renal și 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 toxicități accentuate în ultimele 1 - 2 săptămâni de administrare, se poate opta și pentru administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză (schema 2/1)

- Doza maximă = 75 mg (cu excepția cazurilor de administrare concomitentă cu inductori puternici de CYP3A4)

- Doza minimă = 25 mg

- Dozele pot fi modificate cu câte 12,5 mg în funcție de siguranța și toleranța individuală

- Doza se reduce la minimum 37,5 mg când se administrează concomitent cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de ex. ketoconazol)

- Doza se crește 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 pacienți cu insuficiență hepatică (Clasa Child-Pugh A și B)

- Nu este necesară ajustarea dozei inițiale în cazul administrării de sunitinib la pacienții cu disfuncție renală (ușoară până la severă) sau cu afecțiuni renale în stadiu terminal care efectuează hemodializă

**b. Pentru indicația tumorile neuroendocrine pancreatice** - doza recomandată de Sunitinib este de 37,5 mg administrate pe cale orală o dată pe zi, zilnic, fără a fi urmată de o perioadă liberă.

**Durata tratamentului:** Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului

#### **IV. Criterii de excludere din tratament:**

##### **a. Co-morbidități:**

- 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
  - insuficiență cardiacă congestivă simptomatică
  - accident cerebrovascular sau atac ischemic tranzitor
  - embolism pulmonar
- Disfuncție 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 afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație 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 agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- i. Sarcină/alăptare
- j. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):**

- Hipertensiune arterială severă

Se recomandă întreruperea temporară a terapiei la pacienții cu hipertensiune severă care nu este controlată prin măsuri medicale. Tratamentul poate fi reluat atunci când se obține un control adecvat al hipertensiunii.

- Manifestări clinice de ICC
- Microangiopatie trombotică
- Pancreatita
- Insuficiență hepatică
- Sindrom nefrotic
- Formarea unor fistule
- Intervenții chirurgicale majore

Se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sunitinib ca precauție la pacienții care vor fi supuși unor intervenții chirurgicale majore. Decizia privind reluarea tratamentului cu sunitinib după o intervenție chirurgicală majoră trebuie luată pe baza evaluării clinice a recuperării după operație.

- Convulsii și semne/simptome sugestive pentru leucoencefalopatie posterioară reversibilă, precum hipertensiune, cefalee, scăderea atenției, deteriorarea funcției cognitive și tulburări de vedere, inclusiv orbire corticală - impun oprirea temporară a sunitinibului; tratamentul poate fi reluat după vindecare, în funcție de decizia medicului curant

- Fasceită necrozantă

**VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- La inițierea tratamentului se efectuează examen fizic complet cu măsurarea tensiunii arteriale, hemoleucogramă și biochimie completă, funcția tiroidiană (TSH), electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și examinări imagistice pentru stadializarea bolii

- Hemoleucograma, biochimia și TA se monitorizează ori de câte ori se consideră necesar

- Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice de ICC, în special la pacienții cu factori de risc cardiac și/sau antecedente de boală arterială coronariană (pentru acești pacienți se recomandă evaluări periodice ale FEVs)

- Funcția tiroidiană trebuie evaluată periodic

- Electrocardiogramă, echocardiografie cu determinarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) se efectuează pe parcursul tratamentului numai dacă există suspiciune/simptom de afectare de organ

- Examinările imagistice se efectuează conform standardelor instituției

**VII. Prescriptori**

- medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face și pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 206, cod (L047C): DCI PEMETREXEDUM**

\*\*\* Abrogată prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 207 cod (L047E): DCI TRIPTORELINUM**

### **A. PUBERTATE PRECOCE**

**Pubertatea precoce** se definește prin apariția 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 băieți și/sau apariția pilozității puboaxilare P2 la ambele sexe.

Deși la o privire superficială instalarea precoce a pubertății nu pare a avea impacte majore asupra stării de sănătate, instalarea precoce a pubertății se asociază cu o talie finală adultă mică, cu un impact psihologic negativ asupra fetițelor menstruate la vârste mici și, se pare, cu un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmului mamar.

Pubertatea precoce se însoțește de o accelerare a vitezei de creștere (caracteristică pubertară), dar de închiderea prematură a cartilajelor de creștere, astfel încât talia adultă finală va fi mai mică decât talia țintă genetic. O serie de studii observaționale au descris o talie medie de 152 cm în cazul fetelor și de 156 cm în cazul băieților cu pubertate precoce, ceea ce corespunde unei diferențe de înălțime față de media populațională de 10 cm în cazul sexului feminin și de 20 cm în cazul sexului masculin (Bar și colab 1995, Kauli și colab., 1997).

**Pubertatea precoce adevărată** se definește ca fiind apariția semnelor de dezvoltare pubertară ca urmare a activării gonadostatului hipotalamic, cu creșterea eliberării pulsatile de GnRH ("gonadotropin releasing hormon") și consecutiv creșterea secreției de LH și FSH.

La sexul feminin cea mai frecventă este **pubertatea precoce adevărată idiopatică**, a cărei etiologie este necunoscută; în cazul băieților pubertatea precoce adevărată se datorează mai ales unor cauze tumorale hipotalamo-hipofizare.

Tratamentul de elecție al pubertății precoce adevărate este cu superagoniști de GnRH, care determină scăderea eliberării pulsatile hipofizare de LH și FSH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH.

Tratamentul se adresează îndeosebi pubertății precoce adevărate idiopatice, dar și pubertății precoce adevărate secundare pseudopubertății precoce din sindroamele adrenogenitale congenitale. De asemenea se adresează și pubertății precoce datorate hamartomului de tuber cinereum (anomalie congenitală SNC), precum și pubertăților precoce determinate de cauze organice cerebrale, numai dacă după rezolvarea etiologică procesul de maturizare precoce persistă.

Eficiența tratamentului asupra vitezei de creștere, a maturizării osoase (apreciate prin radiografia de carp mână nondominantă) și asupra taliei finale este cu atât mai mare cu cât tratamentul este inițiat mai rapid.

### **I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelin**

#### **1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratamentul cu triptorelin**

**A.** Pacientul prezintă diagnostic clinic și paraclinic de pubertate precoce adevărată idiopatică stabilit astfel:

a) Criterii clinice:

**a1. vârsta mai mică de 8 ani la sexul feminin și 9 ani la sexul masculin;**

- accelerarea vitezei de creștere ( $> 6$  cm/an) remarcată de părinți sau de medicul pediatru ori medicul de familie;

- progresia rapidă (în mai puțin de 6 luni) de la un stadiu pubertar la altul;



- apariția semnelor clinice de debut pubertar: telarha la sexul feminin/creșterea dimensiunilor testicuilor (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 graniță** (vârsta 8 - 9 ani la sexul feminin și respectiv 9 - 10 ani la sexul masculin) beneficiază de tratament dacă (este suficient un singur criteriu):

- au vârsta osoasă  $\leq 12$  ani și talia adultă predictată  $< 2$  DS față de talia lor țintă 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 complicații/comorbidități 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  $100 \mu\text{g}/\text{m}^2\text{sc} \geq 5 \pm 0,5$  mUI/ml, E2 la 24 ore de la administrarea triptorelin solubil  $\geq 70 \pm 10$  pg/ml)

- volum uterin apreciat prin ecografia utero-ovariană  $\geq 1,8$  ml și/sau identificarea ecografică a endometriului diferențiat;

- aspect al ovarelor la ecografia utero-ovariană sugestiv pentru debutul pubertar (ovare simetrice, volum mediu ovarian  $\geq 1,9$  ml și aspect multifolicular al ovarelor);

- dacă determinările serice hormonale bazale evidențiază **LH  $\geq 1$  mUI/ml și/sau estradiol  $\geq 30$  pg/ml\***) nu se mai impune efectuarea testului la triptorelin solubil (\*) o valoare a estradiolului  $\geq 30$  pg/ml cu valori supresate ale gonadotropilor sugerează pubertate precoce periferică care se va evalua suplimentar și care nu beneficiază per primam de terapie cu superagoniști de GnRH).

N.B. Dintre criteriile paraclinice cea mai mare pondere diagnostică o are profilul hormonal.

**B.** Sunt excluși de la tratamentul cu triptorelin pacienții care prezintă pubertate precoce adevărată de cauză tumorală, înainte de rezolvarea etiologică sau pacienții cu pseudopubertate precoce; fac excepție pacienții care dezvoltă pubertate precoce adevărată secundar activității gonadice independente, caz în care se va asocia terapia cu triptorelin la terapia specifică a pseudopubertății precoce adevărate. De asemenea se exclud pacienții a căror vârstă osoasă depășește 12,5 - 13 ani la momentul diagnosticării.

**2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea 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 plasmatic 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 inițierea tratamentului cu triptorelin:**

- Biochimie generală: glicemie, transaminaze, uree, creatinină

- Dozări hormonale: explorarea funcției 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 pacienții cu pubertate precoce adevărată**

Pacienții eligibili vor fi prioritizați în funcție de:

### **A. Criterii clinice:**

- vârstă - cu cât vârsta este mai mică și tratamentul este mai precoce, cu atât eficiența este mai mare, câștigul taliei finale fiind mai important;

- gradul de progresie a maturizării - se vor trata de elecție copiii care trec dintr-un stadiu pubertar în următorul în mai puțin de 3 luni;

- gradul dezvoltării pubertare Tanner;

- talia estimată - cu cât aceasta este mai redusă, indicația 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;

- diferențierea 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 pacienților 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 aparținătorii asupra eficacității, a reacțiilor adverse și a vizitelor periodice pentru administrarea și monitorizarea tratamentului. Tratamentul se inițiază și se controlează doar în centrele specializate în tratarea și monitorizarea acestei afecțiuni.

Preparatul de 3,75 mg se va administra intramuscular profund la intervale de 26 - 28 zile în dozele menționate în prospect (medicul evaluator va dispune manipularea dozelor nu doar în funcție de greutate, ci și de supresibilitatea axului gonadotrop-gonadal).

Preparatul de 11.25 mg se va utiliza la copiii cu greutatea peste 20 kg și se va administra intramuscular profund la 3 luni.

## **IV. Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice urmărite în monitorizarea pacienților din protocolul terapeutic cu triptorelin**

Evaluările și reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 și semne clinice controlate: încetinirea vitezei de creștere, stagnarea sau chiar regresia semnelor pubertare

- Încetinirea procesului de maturizare osoasă

- LH și estradiol/testosteron plasmatic bazale în limite prepubertare

- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană

- Îmbunătățirea prognosticului de creștere

B. Criterii de control terapeutic satisfăcător:

- Simptomatologie și semne clinice controlate
- LH, FSH și estradiol/testosteron plasmatic bazale - valori prepubertare
- Aspect involuat la ecografia utero-ovariană
- Menținerea prognosticului de creștere nefavorabil

**3. Criterii de ineficiență terapeutică (necesită reevaluarea frecvenței de administrare):**

- Simptomatologie evolutivă
- Avansarea vârstei osoase
- Valori ale FSH, LH și estradiol/testosteron plasmatic în limite pubertare
- Prognostic de creștere nefavorabil

**4. Procedura de monitorizare a terapiei:**

a. Inițierea terapiei cu triptorelin se va face pentru 6 luni de tratament.

b. După 6 luni pacientul revine la evaluator pentru aprecierea eficacității și monitorizare și ciclul se repetă.

c. Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelin sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare va decide întreruperea terapiei. Decizia de întrerupere a terapiei va fi adusă și la cunoștința medicilor care au continuat prescrierea, după caz.

**5. Evaluarea rezultatului terapeutic la 6 luni și 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 condițiile criteriilor de eficacitate terapeutică A sau B.

**V. Criteriile de excludere (întrerupere) a tratamentului cu triptorelin al pacienților cu pubertate precoce (este suficient un singur criteriu)**

- Pacienți care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică A sau B;
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor la tratamentul cu triptorelin documentate;
- Complianța scăzută la tratament și 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 evoluția rapidă spre sudarea cartilajelor de creștere cu pierderi semnificative ale taliei finale.

**VI. Prescriptori**

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea endocrinologie; continuarea terapiei se poate face și de către medicul de familie, în dozele și durata indicată de specialist în scrisoarea medicală.

**B. ENDOMETRIOZA**

**Endometrioza** se definește prin prezența unui țesut asemănător endometrului (mucoasei uterine) în afara localizării sale normale, cel mai adesea în trompele uterine, ovare sau la nivelul țesuturilor pelvine.

Endometrioza afectează cu precădere femeile cu vârste între 25 și 40 ani și reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale infertilității (30 - 40% dintre pacientele cu endometrioza sunt sterile).

Endometrioza poate fi clasificată în funcție de severitate, în mai multe stadii (conform American Fertility Society AFS):

- Stadiul I - Endometrioza minoră
- Stadiul II - Endometrioza ușoară
- Stadiul III - Endometrioza moderată
- Stadiul IV - Endometrioza severă

**Tratamentul medical** al endometriozei se poate realiza cu analogi agoniști de GnRH, de tipul triptorelinei, care determină stoparea eliberării pulsatile a FSH și LH prin desensibilizarea receptorilor hipofizari pentru GnRH și intrarea în repaus a țesutului endometrioic.

### **I. Criterii de includere în tratamentul cu triptorelină**

Criterii clinice

În timpul menstruației:

- flux menstrual abundent (menoragie)
- menstruație care durează mai mult de 8 zile
- dismenoree (menstruație dureroasă) - durerea survine în general în a doua zi a menstruației, apoi se agravează în mod progresiv. Crampele menstruale pot începe înainte de menstruație, persistă mai multe zile și pot fi asociate cu dureri de spate sau cu dureri abdominale.

Alte simptome survin mai rar și apar de obicei **în preajma ovulației** (uneori fără nicio legătură cu ciclul menstrual):

- sângerări în afara menstruației
- dureri declanșate de schimbare poziției
- dureri ale membrelor inferioare sau la nivelul vezicii
- dureri în timpul actului sexual (dispareunie)
- probleme urinare

Apariția durerilor, repetabilitatea și caracterul lor progresiv sunt indicii ce pot duce spre diagnosticul de endometrioză.

Criterii paraclinice

Examinarea ultrasonografică transvaginală și/sau RMN-ul cu protocol de endometrioza evidențiază leziuni sugestive de endometrioza.

Laparoscopia cu biopsie nu este obligatorie pentru stabilirea diagnosticului de endometrioză, investigațiile imagistice menționate și 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 injecției, 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 și tratament poate fi o opțiune, iar tratamentul trebuie administrat pentru o perioadă de cel puțin 3 luni dar fără a depăși 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 inițială a endometriozei și de evoluția sub tratament a manifestărilor sale clinice (funcționale și anatomice). Tratamentul cu triptorelină în endometrioză poate fi urmat 3 luni până la maxim 6 luni având în vedere reacțiile adverse ale tratamentului. Nu este indicat să se înceapă un al doilea tratament cu triptorelin sau cu alți analogi GNRH. Dacă medicul curant constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu triptorelină sau lipsa de complianță a pacienților la terapie, va decide întreruperea terapiei.

### **III. Prescriptori**

Medici din specialitatea obstetrică ginecologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM**

### **I. Definiția afecțiunii**

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a țesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă și acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an<sup>2</sup>). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani<sup>3</sup>) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani<sup>1</sup>).

**II. Stadializarea afecțiunii** Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

| Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC |             |               |                     |
|-----------------------------------------|-------------|---------------|---------------------|
|                                         |             | Frecvență (%) | Supraviețuire 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 inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin 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 combinații cu ciclofosfamida
- Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
- La pacienții cu comorbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiență renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă

##### **• LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):**

- În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
- În combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii

##### **• LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

### **Tratamentul de a doua linie:**

- **LLC:**

- Se poate repeta tratamentul inițial la pacienții care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară

- La pacienții refractari sau care recad după terapii care conțin Fludarabină se recomandă combinații care conțin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)

- **LNH-Ig:**

- La pacienții cu NHL-Ig care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puțin un agent alkilant.

- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

#### **IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m<sup>2</sup> administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m<sup>2</sup> administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidități severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.

- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după 6 cicluri de tratament.

- Pentru pacienții cu LNH-Ig, fludarabina se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienților au primit 8 cicluri de tratament.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică<sup>1</sup>).

#### **VI. Criterii de excludere din tratament:**

- **Reacții adverse:**

- hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului

- **Comorbidități**

- la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
- anemie hemolitică decompensată

- **Non-responder**

- Progresia bolii

#### **VII. Reluare tratament (condiții)**

- Monoterapie sau asociere la pacienții care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepția pacienților:

- la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni sau

- la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicație (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

#### **VIII. PRESCRIPTORI**

Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați doar pentru formele cu administrare orală

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 209, cod (L04AA10): DCI SIROLIMUS**

#### **I. Indicații**

Sirolimus este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfangioleiomiomatoză sporadică, cu boală pulmonară moderată sau funcție 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 prezența celulelor epitelioide)

Sau

• Valori serice ale VEGF-D (factor de creștere a endoteliului vascular D)  $\geq 0.8$  ng/ml

- Vârsta peste 18 ani

- Volumul expirator maxim pe secundă (VEMS)  $\leq 70\%$  față de valoarea normală (post-bronhodilatator)

#### **III. Criterii de excludere din tratament**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Paciente însărcinate sau care planifică o sarcină

#### **Atenționări speciale:**

- Valori anormale ale testelor hematologice și hepatice

- Funcție renală anormală

- Infecții intercurrente la momentul inițierii terapiei

- Chilotorax

- Transplant pulmonar în antecedente

- Probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție a glucozei/galactozei sau deficit de sucrază/izomaltază

- Probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei/galactozei

- Pacienții cu hiperlipidemie deja instalată.

**În situațiile enumerate este necesară o evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de a se iniția o schemă de tratament imunosupresor care să includă Sirolimus**

#### **IV. Tratament**

**1. Doza** inițială trebuie să fie de 2 mg/zi.

Biodisponibilitatea drajeurilor zdrobite, mestecate sau divizate nu a fost determinată; în consecință zdrobirea, mestecarea sau divizarea nu sunt recomandate. Pentru a reduce la minim gradul de variabilitate, Sirolimus trebuie administrat întotdeauna în același 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 conținând sunătoare.

**2. Precauții de administrare**

**Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Sirolimus la copii și la adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Experiența existentă este insuficientă pentru a recomanda utilizarea Sirolimus la copii și adolescenți.

Sirolimus este metabolizat intens de către izoenzima CYP3A4 în peretele intestinal și în ficat. Sirolimus reprezintă, de asemenea, un substrat pentru pompa de eflux polimedamentos, glicoproteina P (P-gp) localizată în intestinul subțire. De aceea, absorbția și eliminarea ulterioară ar putea fi influențată de substanțe care afectează aceste proteine.

**Inhibitorii de CYP3A4** scad metabolizarea Sirolimus și cresc nivelurile acestuia, și 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**), anumiți **inhibitori de protează** (de exemplu **ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir**), **antagoniști ai receptorilor dopaminei (bromcriptină), cimetidină și danazol**.

**Inductorii de CYP3A4** cresc metabolizarea Sirolimus și 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 crește riscul de sindrom hemolitic-uremic/purpură trombotică trombocitopenică/microangiopatie trombotică (SHU/PTT/MAT), induse de inhibitorul de calcineurină.

### **Insuficiență hepatică**

Clearance-ul sirolimusului poate fi redus la pacienții cu insuficiență hepatică. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la aproximativ jumătate a dozei de întreținere. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de sirolimus în sângele integral la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după o ajustare de doză sau după doza de încărcare, din cauza întârzierii în atingerea concentrației stabile datorată unui timp de înjumătățire prelungit, monitorizarea trebuie efectuată la fiecare 5 până la 7 zile până când sunt constatate concentrații stabile la 3 determinări consecutive ale concentrațiilor 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 excepția cazurilor în care este absolut necesar. Trebuie utilizate măsuri eficiente de contracepție în cursul tratamentului, precum și timp de 12 săptămâni după oprirea administrării Sirolimus.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă sirolimusul este excretat în laptele uman. Datorită posibilității apariției de reacții adverse la sugari alăptați 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 excreția de radioactivitate în laptele.

### **Fertilitatea**

La unii pacienți 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 și tulburări menstruale (inclusiv amenoree și menoragie). La paciențele cu chisturi ovariene simptomatice trebuie să se efectueze o evaluare suplimentară. În



unele cazuri, chisturile ovariene și tulburările menstruale s-au rezolvat după întreruperea tratamentului cu Sirolimus.

**Este necesară precauție în cazul în care pacientul primește oricare din următoarele medicamente:**

- orice alte medicamente imunosupresoare
  - medicamente antibiotice sau antifungice utilizate pentru tratarea infecțiilor, 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 și diltiazemul - medicamente anti-epileptice, incluzând carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoina
  - medicamente utilizate pentru a trata ulcere sau alte tulburări gastro-intestinale, precum cisaprida, cimetidina, metoclopramida
  - bromcriptina (utilizată în tratamentul bolii Parkinson și în diverse tulburări hormonale), danazolul (utilizat în tratamentul tulburărilor ginecologice) sau inhibitorii de protează (de exemplu pentru infecția cu HIV și hepatita C, cum sunt ritonavir, indinavir, boceprevir și telaprevir)
  - Sunătoarea (*Hypericum perforatum*).
- Utilizarea vaccinurilor vii trebuie evitată în asociere cu utilizarea Sirolimus.

## **V. Monitorizarea tratamentului**

Concentrațiile minime de Sirolimus în sângele integral trebuie să fie măsurate după 10 până la 20 de zile, iar doza se va ajusta pentru a menține concentrațiile între 5 până la 15 ng/ml.

La majoritatea pacienților ajustările dozei pot fi stabilite pe baza unei relații de proporționalitate simplă: noua doză = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).

Ajustările frecvente ale dozei pe baza concentrațiilor de Sirolimus care nu sunt în stare de echilibru pot duce la supradozare sau subdozare, deoarece Sirolimus are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung. Odată ce doza de întreținere de Sirolimus este ajustată, pacienții trebuie să continue cu noua doză de întreținere timp de cel puțin 7 până la 14 zile înainte de o ajustare suplimentară a dozei cu monitorizarea concentrației. Odată ce este obținută o doză stabilă, monitorizarea terapeutică a medicamentului trebuie efectuată cel puțin o dată la 3 luni.

Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor minime de Sirolimus în sângele integral la pacienții cu funcție hepatică afectată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă reducerea la jumătate a dozei de întreținere din cauza clearance-ului scăzut. Deoarece acești pacienți prezintă un timp de înjumătățire 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 concentrații stabile.

**Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate** (apărute la > 10% dintre pacienți) sunt trombocitopenia, anemia, febra, hipertensiunea arterială, hipokaliemia, hipofosfatemia, infecția de tract urinar, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, durerea abdominală, limfocelul, edemul periferic, artralgia, acneea, diareea, durerile, constipația, greața, cefaleea, scăderea în greutate, creșterea creatininemiei și creșterea lactat-dehidrogenazei (LDH) sanguine.

Utilizarea Sirolimus poate conduce la o creștere a nivelurilor colesterolului și trigliceridelor.

## **VI. Întreruperea tratamentului**

- Funcție pulmonară alterată
- Agravarea bolii de fond (obiectivat imagistic și/sau clinic)
- Efecte adverse severe

- Toxicități 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 național desfășurat în Marea Britanie arată o durată medie a tratamentului de 35,8 luni.

## **VII. Prescriptori**

Inițierea 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 poziției nr. 210, cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM**

### **I. Definiție**

Boala Castelman este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici și reunește un grup heterogen de afecțiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alții 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 apariția unei formațiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al țesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului.

Formațiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică)

### **II. Diagnostic**

Pacienții diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castleman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, pleurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) și renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpirațiile nocturne, scăderea ponderală, inapetența sunt frecvent raportate de acești pacienți.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigației histopatologice.

Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat și pentru estimarea prognosticului la acești pacienți.

### **III. Indicație terapeutică**

Tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție 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 eșecul tratamentului.

Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat și sub supraveghere medicală corespunzătoare

### **V. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu boală Castleman multicentrică fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni și 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 | $\geq 1,0 \times 10^9/l$                                   | $\geq 1,0 \times 10^9/l$                      |
| Număr de trombocite         | $\geq 75 \times 10^9/l$                                    | $\geq 50 \times 10^9/l$                       |
| Hemoglobimă <sup>a)</sup>   | $\leq 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$                       | $\leq 170 \text{ g/L (10,6 mmol/l)}$          |

<sup>a)</sup> SYLVANT poate crește valorile hemoglobinei la pacienții cu BCM.

### Categorii speciale de pacienți

#### Pacienți vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore corelate cu vârsta în ceea ce privește farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

**Insuficiență renală și/sau hepatică** Nu au fost desfășurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după tratament.

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode de contracepție.

**Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depășește în mod clar riscul.**

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuților sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilității nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu siltuximab.

### VI. Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### VII. Criterii de întrerupere

a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă **infecție severă sau orice toxicitate severă non-hematologică**, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeași doză.

b. Dacă pacientul dezvoltă o **reacție severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacție 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 toxicităților asociate tratamentului.

## **VIII. Atenționări și precauții**

### **Trasabilitate**

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidență primară ale pacientului.

### **Infecții grave active concomitente**

Orice infecții, inclusiv infecțiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecții grave, inclusiv pneumonie și septicemie.

SILTUXIMAB poate masca semnele și simptomele unei inflamații acute inclusiv supresia febrei și a reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții care primesc tratament pentru a detecta infecțiile grave.

### **Vaccinări**

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.

### **Parametri lipidici**

La pacienții tratați cu SILTUXIMAB au fost observate creșteri ale valorilor trigliceridelor și colesterolului (parametri lipidici). Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

### **Reacții asociate perfuziei și reacții de hipersensibilitate**

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacțiile ușoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariția reacției, pot fi luate în considerare reinițierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă și administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen și corticosteroizi. În cazul pacienților care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenții, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au reacții severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu anafilaxie). Managementul reacțiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele și simptomele reacției. Personalul medical adecvat și medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce

### **Afecțiuni maligne**

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

### **Perforații gastro-intestinale**

Perforația gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deși nu și în studiile în BCM. A se utiliza cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de

perforații GI. Pacienții care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforației GI trebuie evaluați imediat.

### **Insuficiență hepatică**

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcției hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizați pacienții cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, și care sunt cunoscuți cu insuficiență hepatică, ca și pacienții cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

### **IX. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unitățile sanitare prin care se derulează programul.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 211, cod (L04AX02): DCI TALIDOMIDUM**

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Mielomul multiplu (MM)

### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC**

- pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta  $\geq 65$  de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.

Criterii de inițiere a tratamentului în mielomul multiplu: conform Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire<sup>\*2)</sup> se recomandă inițierea tratamentului la toți pacienții 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) și la cei care prezintă simptome cauzate de boala subiacentă.

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la talidomidă sau la oricare dintre excipienții  
- Femei gravide  
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt respectate toate condițiile din Programul de Prevenire a Sarcinii  
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

### **IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

- Asocierea terapeutică cu melfalan și 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     |
|--------------|--------------------------|-----|-----------------------------|--------------|-------------------|---------------|
| $\leq 75$    | $\geq 1500$              | ȘI  | $\geq 100000$               | 200 mg pe zi | 0,25 mg/kg pe zi  | 2 mg/kg pe zi |
| $\leq 75$    | $< 1500$ dar $\geq 1000$ | SAU | $< 100000$ dar $\geq 50000$ | 200 mg pe zi | 0,125 mg/kg pe zi | 2 mg/kg pe zi |
| $> 75$       | $\geq 1500$              | ȘI  | $\geq 100000$               | 100 mg pe zi | 0,20 mg/kg pe zi  | 2 mg/kg pe zi |
| $> 75$       | $< 1500$ dar $\geq 1000$ | SAU | $< 100000$ dar $\geq 50000$ | 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 cunoaște că administrarea înainte de culcare îmbunătățește tolerabilitatea generală

- Tratament complementar:

- se recomandă profilaxia cu anticoagulate și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu talidomidă.

### **Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Pacienții trebuie monitorizați pentru:

- evenimente tromboembolice;
- neuropatie periferică;
- erupții tranzitorii/reacții cutanate;
- bradicardie,
- sincopă,
- somnolență,
- neutropenie și trombocitopenie.

- Poate fi necesară întârzierea, reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul NCI CTC (Criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie).

- Hemograma completă, electroforeza serică și urinară și/sau determinarea FLC (lanțuri ușoare libere) serice, a creatininei și calcemiei trebuie efectuate o dată la fiecare 2 - 3 luni<sup>\*1</sup>).

- în prezența durerii osoase, se recomandă efectuarea radiografiilor osoase, a examinărilor RMN sau CT pentru identificarea unor noi leziuni osoase<sup>\*1</sup>).

### **Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel 1)<sup>\*1</sup>):

| Subcategorie de răspuns | Criterii de răspuns                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CR molecular            | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate $10^{-5}$                                                                                                                                                       |
| CR imunofenotipic       | CR strict plus<br>Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus<br>Raport normal al FLC și<br>Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori                                           |
| CR                      | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și                                                                                                                                          |
|                         | Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO                                                                                                                  |
| VGPR                    | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeza sau                                                                                                                   |
|                         | Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus                                                                                                                                       |
|                         | Proteina M urinară < 100 mg/24 ore                                                                                                                                                                      |
| PR                      | Reducerea proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore.                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere <math>\geq 50\%</math> a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.</p> <p>Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere <math>&gt; 50\%</math> a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost <math>\geq 30\%</math>. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere <math>\geq 50\%</math> a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

## V. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

### I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

### II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- Lenalidomida, ca tratament combinat, este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.
- Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
- **Lenalidomida ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem**
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

### III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Femei gravide
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii
- Pacienți incapabili să urmeze sau să respecte măsurile contraceptive necesare

### IV. TRATAMENT

Considerații generale, pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Regimul de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator
- Ajustările de doze, în timpul tratamentului și 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 apariției neutropeniei, trebuie să se considere posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților.

- Dacă au trecut mai puțin 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 și va lua doza următoare a doua zi, la ora obișnuită.

**A. Tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem.**

**A.1 Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem**

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă  $\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$  și/sau numărul de trombocite  $< 50 \times 10^9/\text{l}$ .

Doza recomandată

Doza inițială 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 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.

Etapele reducerii dozelor

|                   | Lenalidomidă <sup>a)</sup> | Dexametazonă <sup>a)</sup> |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| Doza inițială     | 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              |

<sup>a)</sup> Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

Trombocitopenie

| Când numărul de trombocite                      | Acțiune terapeutică recomandată                                                 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Scade la valori $< 25 \times 10^9/\text{l}$     | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului <sup>a)</sup> |
| Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ | Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor             |

<sup>a)</sup> În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile

Număr absolut de neutrofile (NAN) - neutropenie

| Când NAN                                                                                                                                               | Acțiune terapeutică recomandată                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$                                                                                         | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă                                   |
| Revine la valori $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ , când neutropenia este singura formă de toxicitate observată                                           | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi       |
| Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , când se observă și 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 $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$                                                                               | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă                                   |



Revine la valori  $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

<sup>a)</sup> La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

**În cazul toxicității hematologice, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la următorul nivel superior de dozaj (până la doza inițială) după ameliorarea funcției măduvei osoase (fără nicio toxicitate hematologică timp de cel puțin 2 cicluri consecutive:  $NAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ , cu un număr de trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$  la începutul unui nou ciclu).**

**A.2 Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă urmat de lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienți neeligibili pentru transplant**

**Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă**

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie inițiată dacă  $NAN$  este  $< 1,0 \times 10^9/l$  și/sau numărul de trombocite este  $< 50 \times 10^9/l$ .

Doza inițială 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 și dexametazonă.

Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$  suprafață corporală), de două ori pe săptămână, în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Pentru informații suplimentare cu privire la doză, schema de administrare și 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 inițial).

**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 <sup>a)</sup> |
|-------------------|----------------------------|
| Doza inițială     | 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                     |

<sup>a)</sup> Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

Trombocitopenie

| Atunci când numărul de trombocite | Curs recomandat de acțiune                                                   |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Scade la $< 30 \times 10^9/l$     | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă                                   |
| Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$ | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi |

|                                                                                               |                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$<br>Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$ | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>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 acțiune <sup>a)</sup>                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$<br>Revine la $\geq 1 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la doza inițială                       |
| Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ atunci când se observă alte toxicități 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 $< 0,5 \times 10^9/l$<br>Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$                                       | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi. |

<sup>a)</sup> La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

### **A.3 Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant**

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN)  $< 1,5 \times 10^9/l$  și/sau numărul de trombocite  $< 75 \times 10^9/L$ .

Doza recomandată

Doza inițială 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.

**Pacienții care finalizează 9 cicluri** sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.

Etapele reducerii dozelor

|                   | Lenalidomidă        | Melfalan      | Prednison  |
|-------------------|---------------------|---------------|------------|
| Doza inițială     | 10 mg <sup>a)</sup> | 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 |

<sup>a)</sup> 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) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

Trombocitopenie

| Când numărul de trombocite                             | Acțiune terapeutică recomandată            |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Scade pentru prima dată la valori $< 25 \times 10^9/l$ | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă |

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Revine la valori $\geq 25 \times 10^9/l$                                                                     | Reluarea tratamentului cu lenalidomidă și melfalan, la nivelul de dozaj -1                                                                                           |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 30 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$ | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>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                                                                                                                                                                         | Acțiune terapeutică recomandată                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ <sup>a)</sup><br>Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , când neutropenia este singura formă de toxicitate observată | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi                      |
| Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , când se observă și 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 $< 0,5 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$                                                                   | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi. |

<sup>a)</sup> La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

**B. Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.**

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă  $NAN < 1,0 \times 10^9/l$  și/sau numărul de trombocite  $< 75 \times 10^9/l$  sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite  $< 30 \times 10^9/l$ .

Doza recomandată

Doza inițială 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 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

- Etapele reducerii dozelor

|                   |       |
|-------------------|-------|
| Doza inițială     | 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                                                                                     | Acțiune terapeutică recomandată                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$        | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1                                                                                                                    |
| Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$ | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br><br>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                                                                                                                                                           | Acțiune terapeutică recomandată                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scade pentru prima dată la valori $< 0,5 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , când neutropenia este singura formă de toxicitate observată | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza inițială, o dată pe zi                                                                                                                |
| Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , când se observă și 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 $< 0,5 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$                                                     | Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă<br><br>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. |

<sup>a)</sup> La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FSC-G) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei

Combinția lenalidomidă și dexametazonă poate fi utilizată pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior și în asociere cu alte terapii conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

**C. Lenalidomidă, ca monoterapie, este indicată pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou-diagnosticat care au fost supuși transplantului autolog de celule stem**

Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși transplantului autolog de celule stem (TACS) Întreținerea cu lenalidomidă trebuie inițiată după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienții fără semne de progresie. Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este  $< 1,0 \times 10^9/l$ , și/sau numărul de trombocite este  $< 75 \times 10^9/l$ . Doza recomandată Doza inițială 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 apariția intoleranței. După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

- Etapele reducerii dozelor

|                   | Doza inițială (10 mg)                                            | În cazul creșterii dozei (15 mg) <sup>a)</sup> |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 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 administrați doze sub 5 mg (zilele 1 - 21 la fiecare 28 zile) |                                                |

<sup>a)</sup> După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată

- Trombocitopenie

| Când numărul de trombocite                                                                           | Acțiune terapeutică recomandată                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scade la valori $< 30 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$                     | Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi      |
| Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$ | Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi |

- Neutropenie

| Când numărul de neutrofile                                                                             | Acțiune terapeutică recomandată                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$<br>Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$                     | Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi      |
| Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9$<br>Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă<br>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel de dozaj, o dată pe zi |

<sup>a)</sup> La discreția medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de dozaj, se poate adăuga factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

**D. La administrarea lenalidomidei în asociere cu alte medicamente (combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate, înainte de inițierea tratamentului trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător)**

#### **V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:**

**Se recomandă profilaxia cu anticoagulante și antiagregante la pacienții care primesc terapie cu lenalidomida.**

##### **Pacienți cu insuficiență renală**

Lenalidomida este excretată în principal pe cale renală; pacienții cu grade mai pronunțate de insuficiență renală pot avea o toleranță redusă la tratament.

Alegerea dozei trebuie făcută cu prudență și se recomandă monitorizarea funcției renale.

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu

Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final.

Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

| Funcția renală (Clcr)                                                                  | Ajustarea dozei                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Insuficiență renală moderată<br>( $30 \leq \text{Clcr} < 50$ ml/minut)                 | 10 mg, o dată pe zi <sup>1)</sup>                                                 |
| Insuficiență renală severă<br>(Clcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)            | 7,5 mg o dată pe zi <sup>2)</sup><br>15 mg, la fiecare două zile                  |
| Insuficiență renală în stadiu final (IRSF)<br>(Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă) | 5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă. |

<sup>1)</sup> 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.

<sup>2)</sup> În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

### **Atenționări privind sarcina**

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care determină malformații congenitale grave, cu risc vital. La maimuțe lenalidomida a indus malformații similare celor descrise pentru talidomidă. Dacă lenalidomida este utilizată în timpul sarcinii se prevede apariția unui efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția 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 excepția cazurilor în care îndeplinește cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- vârsta peste 50 ani și 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.)
- insuficiență 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 excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree
- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente
- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează lenalidomida, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la fiecare 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

**Pentru pacienții de sex masculin** cărora li se administrează lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici în cursul tratamentului și este nedetectabilă în sperma umană după 3 zile de la oprirea administrării substanței la subiecții sănătoși. Ca măsură de precauție, și luând în considerare categoriile speciale de pacienți cu timp de eliminare prelungit, precum cei cu insuficiență renală, toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să înțeleagă riscul teratogen prevăzut, în cazul în care au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă
- să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate în perioada fertilă și care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (chiar dacă pacientul este vasectomizat) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea administrării dozelor și/sau oprirea tratamentului.
- să înțeleagă 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 își informeze imediat medicul curant și să își trimită partenera la un medic specializat sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

**Pentru femeile aflate în perioada fertilă,** medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

#### **Contracepție**

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar. Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

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
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

Datorită faptului că pacientele cu mielom multiplu, cărora li se administrează lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat, și, 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 obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus. Riscul tromboemboliei venoase se menține 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 și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție 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 potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații 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 puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

#### Înainte de inițierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie lenalidomida sau într-un interval de 3 zile înainte de consultație, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu lenalidomidă.

#### Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului

Testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, la fiecare cel puțin 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte de această consultație.

#### Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

### **VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

**Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional 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 Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CR              | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Disparația oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| VGPR            | Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de proteina M plus Proteina M urinară < 100 mg/24 ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| PR              | Reducerea proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente |

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

## VII. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM

### I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- MIELOMUL MULTIPLU (MM)

### II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.

- În asociere cu dexametazona, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

### III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- vârsta sub 18 ani

### IV. TRATAMENT

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.

**Mod de administrare:**

- se administrează oral, la aceeași oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate; capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință 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 și dexametazonă**

Pomalidomida: doza inițială 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 inițială recomandată este de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, 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 și dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib și dexametazonă, așa cum este prezentat în tabelul 1.

**Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru pomalidomida în asociere cu bortezomib și 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 <sup>2</sup> ) | •                            |   |   | • |   |   |   | • |   |    | •  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Dexametazonă (20 mg)*               | •                            | • |   | • | • |   |   | • | • |    | •  | •  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Începând cu<br>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 <sup>2</sup> ) | •                            |   |   |   |   |   |   | • |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Dexametazonă (20 mg)*               | •                            | • |   |   |   |   |   | • | • |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

\*) Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

• **Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă** Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.

Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială 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 și 12 ale fiecărui ciclu de 21 de zile - Pentru ciclurile 9 și ulterior: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.

• **Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă** Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă. Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de: • 20 mg o dată pe zi în ziua 1, 8, 15 și 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  $\geq 1 \times 10^9/l$  și numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

**Tabelul 2. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă**

| Toxicitate                                                                                                                                                                                          | Modificarea dozei                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neutropenie*)</b>                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |
| NAN**) < $0,5 \times 10^9/l$ sau neutropenie febrilă (febră $\geq 38,5^\circ C$ și NAN < $1 \times 10^9/l$ )                                                                                        | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală ală a HLG***). |
| NAN revine la $\geq 1 \times 10^9/l$                                                                                                                                                                | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.                           |
| Pentru fiecare scădere ulterioară < $0,5 \times 10^9/l$                                                                                                                                             | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.                                                                            |
| <b>Trombocitopenie</b>                                                                                                                                                                              |                                                                                                                        |
| Număr de trombocite < $25 \times 10^9/l$                                                                                                                                                            | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***).     |
| Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$                                                                                                                                             | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.                           |
| Pentru fiecare scădere ulterioară < $25 \times 10^9/l$                                                                                                                                              | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.                                                                            |
| Numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$                                                                                                                                             | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.                           |
| <b>Erupție cutanată tranzitorie</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |
| Erupție cutanată tranzitorie = gradul 2 - 3                                                                                                                                                         | se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.                       |
| Erupție cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza | se va înceta definitiv tratamentul                                                                                     |

|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)). |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Altele                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Alte reacții adverse mediate $\geq$ 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 (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la $\leq$ gradul 2 înaintea reluării dozelor). |

\*) În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere.

\*\*) NAN - Număr absolut de neutrofile,

\*\*\*) HLG - Hemograma completă.

Instrucțiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

**Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă**

| Nivel de doză     | Doză de pomalidomidă pe cale orală |
|-------------------|------------------------------------|
| Doză inițială     | 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 și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În cazul în care apar reacții adverse care nu pot fi gestionate de către medicul specialist cu formele farmaceutice disponibile în România (Pomalidomida 4 mg și Pomalidomida 3 mg), se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

#### **Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă**

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos.

**Tabelul 4. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă**

| Toxicitate                | Modificarea dozei                                                                                                                                                             |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispepsie = gradul 1 - 2  | se menține doza și se tratează cu blocanți ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.          |
| Dispepsie $\geq$ gradul 3 | se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |
| Edem $\geq$ gradul 3      | se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.                                                                                           |
| Confuzie sau modificări   | se întrerupe doza până la dispariția simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o                                                                                            |

|                                                             |                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ale dispoziției $\geq$ gradul 2                             | treaptă sub doza anterioară.                                                                                                                                             |
| Slăbiciune musculară $\geq$ gradul 2                        | se întrerupe doza până la slăbiciune musculară $\leq$ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.                                            |
| Hiperglicemie $\geq$ gradul 3                               | se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.                                                        |
| Pancreatită acută                                           | se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.                                                                                                                 |
| Alte reacții adverse legate de dexametazonă $\geq$ gradul 3 | se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la $\leq$ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește 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     | $\leq 75$ ani<br>Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile<br>Ciclul $\geq 9$ : Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile) | $> 75$ ani<br>Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile<br>Ciclul $\geq 9$ : Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile) |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doză inițială     | 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  $\leq 75$  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 inițială 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 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

**Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă**

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 și 3.

**Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă**

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor 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<br>Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile | > 75 ani<br>Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Doză inițială     | 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. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII**

### **A. Teratogenicitate**

#### **a. Pentru pacienții de sex feminin:**

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.
- Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția 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 puțin unul dintre criterii):

- vârsta > 50 ani și 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)

- insuficiență 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 excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

- pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt

- pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului

- pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree

- pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente

- pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină

- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată

- pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.

- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:

- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere

- pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

**b. Pentru pacienții de sex masculin**

- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.

- toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.

- pacientul înțelege 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 și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului; sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomizați, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoizilor.

- pacientul înțelege 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 își informeze imediat medicul curant, iar partenerii sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

**c. Contracepție**

- Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abstenență totală și continuă, confirmată lunar.

- Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.

- 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

- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)

- Atenționări:

- pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menține 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 și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție 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 potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații 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 puțin 25 mUI/ml

- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi

- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

- Înaintea inițierii tratamentului

- testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni.

- testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.

- Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului

- testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată.

- testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultații.

**e. Precauții suplimentare**

- pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.

- pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.

- prescripția la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripția pentru toți ceilalți pacienți poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

**B. Alăptarea.**

- din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

**C. Evenimente hematologice (neutropenie/anemie/trombocitopenie):**

- hemograma completă trebuie efectuată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar.

- poate fi necesară modificarea dozei

- poate fi necesară administrarea substituției cu produse de sânge și/sau factori de creștere.



**D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral):**

- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului
- pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizați strict
- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (ex: fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie)
- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari.
- medicamentele eritropoietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

**E. Tumori primare suplimentare (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)**

- evaluarea atentă a pacienților înainte și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și începerea tratamentului conform indicațiilor.

**F. Reacții alergice și reacții cutanate severe**

- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem și reacții cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții.
- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.
- pacienților cu antecedente de erupții 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 inițierea tratamentului cu pomalidomidă.
- pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.
- trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

**H. Insuficiența renală**

- la pacienții aflați în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

**I. Disfuncție cardiacă**

- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficiență cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială, în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.
- precauție adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

**J. Boală pulmonară interstițială (BPI)**

- evaluare precaută a pacienților 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 și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat.
- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

#### **K. Neuropatie periferică**

- la pacienții cu neuropatie periferică manifestă  $\geq$  gradul 2 se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

### **VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional 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<br>Absența PC cu aberații 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 definiției de mai jos plus<br>Raport normal al FLC și<br>Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CR                      | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și<br>Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| VGPR                    | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau<br>Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus<br>Protein M urinară < 100 mg/24 ore                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PR                      | Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore.<br>Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M.<br>Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ .<br>Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente. |

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

### **VII. PRESCRIPTORI:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 214, cod (L04AX08): DCI**  
**DARVADSTROCEL**

Darvadstrocel este reprezentat de celule stem umane mezenchimale alogene, adulte expandate, extrase din țesut adipos.

### **Indicațiile tratamentului cu darvadstrocel**

Darvadstrocel este indicat pentru tratamentul fistulelor perianale complexe la pacienții adulți cu boala Crohn luminală non-activă/ușor activă, atunci când fistulele prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un tratament convențional sau biologic. O fistulă anală complexă este caracterizată prin originea deasupra liniei pectinate, prin prezența mai multor orificii fistuloase sau prin asocierea cu abcesul perianal sau cu fistula rectovaginală. (studiul de aprobare a relevat indicația de fistulă complexă cu maxim 2 orificii interne și max 3 orificii externe).

Pacientul va fi înrolat în registrul european INSPIRE al pacienților diagnosticați cu fistule perianale complexe la pacienții adulți în cadrul bolii Crohn luminale non activă/ușor activă care au fost supuși tratamentului cu darvadstrocel.

### **Criterii de includere:**

- Vârsta > 18 ani
- Boala Crohn luminală non-activă/ușor activă
- Fistula Perianală Complexă - definită:  $\geq 1$  leziune internă și  $\geq 2$  leziuni externe
- Tratament anterior cu:
  - Antibiotice: Ciprofloxacin sau Metronidazol;
  - Imunosupresoare: Azatioprina și/sau 6-mercaptopurina;
  - Terapie biologică.

### **Preprocedural**

Trebuie obiectivat diagnosticul de boala Crohn luminală în stadiu non-activ sau ușor activ (pe baza CDEIS, CDAI) la momentul deciziei de evaluare pentru terapie cu darvadstrocel.

Este necesar un examen RMN pelvin, (+ eventual ecografie transrectală) și examinare chirurgicală sub anestezie a fistulei cu 2 - 3 săptămâni înainte de administrarea propriu-zisă. În timpul intervenției este evaluată anatomia fistulei (numărul de fistule existente și deschiderile acestora), topografia (extensia și relația cu sfincterele și ceilalți mușchi pelvieni) și complicațiile potențiale asociate (cum ar fi abcesele).

De asemenea va fi evaluată afectarea mucoasei intestinale - (dacă este o forma clinica ușoară 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 și drenarea, și 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 și mod de administrare**

Întrucât procedura este înalt dependentă de expertiza echipei de administrare, sunt necesare următoarele condiții cumulate:

- administrarea într-un centru care dispune de o echipă interdisciplinară definită (gastroenterolog, chirurg, radiolog, anestezist, farmacist), cu experiență în tratamentul bolilor inflamatorii intestinale
- pregătirea prealabilă a membrilor echipei interdisciplinare în cadrul programului educațional implementat și susținut de deținătorul autorizației de punere pe piață, de informare și instruire a personalului medical specializat cu privire la tratamentul cu darvadstrocel, în vederea pregătirii adecvate a pacientului și a administrării corecte intra - operator

Darvadstrocel va fi administrat prin injectare în țesutul canalului fistulei într-un mediu chirurgical, sub anestezie (generală sau locală) și va fi efectuată de un chirurg cu experiență în patologia anoperianală.

O singură doză de Darvadstrocel constă din 120 milioane de celule, furnizate în 4 flacoane. Fiecare flacon conține o suspensie a 30 milioane celule în 6 ml de suspensie. Conținutul integral al celor 4 flacoane va fi administrat pentru tratamentul a până la două leziuni interne și 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 poziției deschiderilor interne - se recomandă injectarea unei soluții de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) prin deschiderile externe până când iese prin deschiderile interne. Injectarea oricărei alte substanțe prin canalele fistulare, cum ar fi peroxid de hidrogen, albastru de metil, soluții de iod sau soluții de glucoză hipertone, nu este permisă, întrucât aceste substanțe compromit viabilitatea celulelor care se vor injecta.
- c) Se efectuează o toaletă 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 pași:

#### **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 ușoară la nivelul fundului flacoanelor, până când se obține 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 ușor flaconul și se aspiră întregul conținut, utilizând o seringă cu un ac convențional, cu un calibru ce nu trebuie să fie mai mic de 22G.
- d) Se înlocuiește acul cu un ac mai lung, cu un calibru de cel puțin 22G, pentru a ajunge la locurile vizate de injectare.
- e) Se repetă pașii (b), (c) și (d) pentru fiecare flacon la rând

##### **2. Injectarea**

Pentru deschiderile interne trebuie utilizate două flacoane, iar cele două rămase pentru injectare de-a lungul pereților canalelor fistulei (via deschiderile externe). După poziționarea vârfului acului în locul de injectare vizat, se efectuează o ușoară aspirație, pentru a evita administrarea intravasculară.

- a) Injectarea în jurul deschiderilor interne ale canalelor fistulare: se introduce acul prin anus și se procedează, după cum urmează: - dacă există o singură deschidere internă, se injectează conținutul fiecăruia dintre cele două flacoane (unul după celălalt) sub formă de depozite mici în țesutul din jurul deschiderii interne unice. - În cazul în care există două deschideri interne, se injectează conținutul primului flacon, sub formă de depozite mici în țesutul din jurul unei deschideri interne. Apoi, se injectează conținutul celui de-al doilea flacon, în depozite mici, în țesutul din jurul celei de-a doua deschideri interne.

b) Injectarea de-a lungul pereților canalelor fistulare: se introduce acul prin deschiderile externe și din interiorul lumenului fistular: - în cazul în care există o singură deschidere externă, se injectează separat conținutul fiecăruia dintre cele flacoane rămase, la nivel superficial în pereții țesutului, pe lungimea canalelor fistulare, realizând depozite mici de suspensie celulară.

Dacă există două sau trei deschideri externe, se injectează conținutul 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 ușor zona din jurul deschiderilor externe, timp de 20-30 secunde și se acoperă deschiderile externe cu un pansament steril.

Se recomandă continuarea tratamentului de fond a bolii inflamatorii independent de administrarea darvadstrocel. .

#### **Contraindicații:**

- Mai mult de 2 leziuni interne și mai mult de 3 leziuni externe;
- Fistula recto-vaginală;
- Stenoza anală sau rectală;
- Inflamații active la nivel anal sau rectal (definite prin prezenta ulcerărilor superficiale sau profunde);
- Prezența colecțiilor (abceselor) > 2 cm, ce nu au fost drenate corespunzător la vizita de pregătire;
- Pacienții care au avut în antecedente intervenții chirurgicale altele în afara de drenaj sau seton;
- Pacienții care au primit corticoterapie cu mai puțin de 4 săptămâni înainte de procedură
- Hipersensibilitatea la darvadstrocel sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină sau alăptare

#### **Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu darvadstrocel**

Eficiența tratamentului cu darvadstrocel va fi evaluată la săptămâna 24 și va fi definită prin:

a) Remisiune (închiderea clinică a tuturor fistulelor tratate și absența colectării, confirmată prin RMN)

b) Răspuns clinic (închiderea clinică a > 50 % din fistulele tratate, confirmată prin RMN)

Pacienții care nu au obținut remisiunea clinică în săptămâna 24 vor fi reevaluați din punct de vedere al eficienței la tratament în săptămâna 52.

În prezent, eficacitatea sau siguranța administrării de doze repetate de darvadstrocel nu a fost stabilită, deci nu va fi recomandată.

#### **Monitorizarea efectelor secundare**

După administrarea darvadstrocel, pacienții vor fi monitorizați pentru apariția efectelor secundare (ex: abces anal, proctalgie, fistulă anală). Este necesar să se raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare.

**Medici prescriptori:** decizia de administrare aparține echipei multidisciplinare coordonate de medicul gastroenterolog

**Medici care vor administra efectiv tratamentul:** administrare exclusiv intraspitalicească efectuată de medici chirurghi cu expertiză în patologia anoperineală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 215, cod (L050C): DCI INTERFERONUM ALFA 2A**

#### **1. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

**Leucemia cu celule păroase**

## **I. CRITERII DE INCLUDERE**

Leucemia cu celule păroase.

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

- Tratament inițial.

- 3 milioane U.I. zilnic, administrate subcutanat, timp de 16 - 24 săptămâni.

- În cazul apariției intoleranței, 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 și frecvența administrării. (1,5 milioane U.I. de 3 ori pe săptămână).

- Tratament de întreținere.

- 3 milioane U.I., de trei ori pe săptămână injectate subcutanat.

- În caz de intoleranță, se va reduce doza la 1,5 milioane U.I. de trei ori pe săptămână.

- Durata tratamentului.

- Tratamentul trebuie efectuat aproximativ șase luni, după care medicul va aprecia dacă pacientul a răspuns favorabil, deci se continuă tratamentul, sau dacă nu a răspuns la terapie, situație în care tratamentul se întrerupe.

- Unii pacienți au fost tratați 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 și periodicitate):**

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia.

La pacienții 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 afecțiuni cardiace preexistente;

- disfuncție severă renală, hepatică sau a măduvei hematopoietice:

- epilepsie și/sau alte disfuncții ale sistemului nervos central;

- hepatită cronică decompensată sau ciroză hepatică severă;

- hepatită cronică care este sau a fost tratată recent cu agenți imunosupresori, cu excepția 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.

Reacții adverse;

- Majoritatea pacienților au prezentat simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralgii și transpirație.

- Aceste efecte adverse acute pot fi de obicei reduse sau eliminate prin administrarea simultană de paracetamol și tind să se diminueze la continuarea terapiei sau la reducerea dozei. Uneori, continuarea tratamentului poate fi însoțită de slăbiciune, stare de oboseală.

- Aproximativ două treimi din bolnavii canceroși au acuzat anorexie, iar o jumătate, greață. Voma, tulburările de gust, senzația de uscăciune a gurii, scăderea în greutate, diareea și durerile abdominale de intensitate mică sau moderată; mai rar au fost semnalate: constipație, flatulență; ocazional s-a produs pirozis, activarea ulcerului și hemoragii gastrointestinale minore.

- Amețeală, vertij, tulburări de vedere, scăderi ale funcției cerebrale, tulburări de memorie, depresie, somnolență, confuzie mentală, nervozitate și tulburări de somn.

- Alte complicații neobișnuite constau în: tendința la suicid, somnolența puternică, convulsiile, coma, accidente cerebrovasculare, impotența tranzitorie, retinopatia ischemică.

#### **V. PRESCRIPTORI:**

Medici Hematologi, Oncologi

## **2. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

### **Leucemia mieloidă cronică**

#### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

Interferon alfa 2a este indicat în tratamentul leucemiei mieloidă 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 translocăție bcr/abl pozitivă.

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

Schema de tratament.

- La pacienți 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.

- Pacienții trebuie tratați cel puțin 8 săptămâni, preferabil 12 săptămâni, înainte ca medicul să decidă continuarea terapiei la cei ce au răspuns la aceasta sau întreruperea ei în cazul pacienților ai căror parametri hematologici nu s-au modificat.

- La pacienții cu răspuns favorabil, tratamentul trebuie continuat până la obținerea unei remisiuni hematologice complete, fără a depăși 18 luni.

- Toți pacienții cu răspuns hematologic complet trebuie tratați 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 mieloidă cronice cu Interferon alfa 2a nu a fost încă determinată, deși s-au constatat remisiuni citogenetice la doi ani după începerea tratamentului.

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

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului

leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții 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.

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:
  - afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,
  - reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).
- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.
- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.
- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.
- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia.

La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **VI. PRESCRIPTORI:**

Medici Hematologi, Oncologi

### **3. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- **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 și ATLL acută)

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

- a. Limfomul cutanat cu celule T
  - Tratament inițial.



- În cazul pacienților 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 întreținere.

- Interferon alfa 2a se administrează de trei ori pe săptămână, în doza maximă tolerată de pacient, fără a depăși 18 milioane U.I.

- Durata tratamentului.

- Pacienții trebuie tratați cel puțin 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 nu au răspuns.

- Durata minimă a terapiei, în cazul pacienților cu răspuns favorabil este de 12 luni (pentru a mări șansele obținerii unui rezultat optim prelungit).

- Unii pacienți au fost tratați 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 și ATLL acută):

- Tratament de inducție:

- Interferon alfa 9 MU s.c./zi + zidovudine 1 gram p.o./zi - pentru cel puțin 2 luni

- Tratament de menținere:

- Interferon alfa 4,5 MU s.c./zi + zidovudine 600 mg p.o./zi - pentru cel puțin 1 an.

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

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia.

La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic

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

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **V. PRESCRIPTORI:**

Medici Hematologi, Oncologi

### **4. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

#### **Limfom non-Hodgkinian folicular**

#### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

Limfomul non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.

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

Limfomul non-Hodgkin folicular.

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

- Interferon alfa 2a se administrează concomitent cu tratamentul convențional (de exemplu asociația ciclofosamidă, prednison, vincristină și doxorubicină), în funcție 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 și periodicitate):**

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară

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

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

## **VI. PRESCRIPTORI:**

Medici Hematologi, Oncologi

## **5. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

**Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia (policitemia vera (PV), trombocitemia esențială (ET) și mielofibroza primară (PMF))**

### **I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII:**

- Diagnosticul se stabilește conform criteriilor OMS

- Stabilirea categoriei de risc conform sistemelor de scor prognostic internaționale

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

- Policitemia vera - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a- Trombocitemia esențială - high risk (vârsta > 60 ani și/sau istoric de tromboza): tratament de linia 1 și linia a-2 a

- Mielofibroza primară - (IPSS-International Prognostic Scoring System) - în cazuri selecționate (în special în stadiul hiperproliferativ).

- Sindroame mieloproliferative cronice fără cromozom Philadelphia, simptomatice, ce necesită tratament, în sarcină.

- Intoleranța/rezistența la hidroxiuree sau alte droguri

- Pacienți tineri ce necesită tratament cu hidroxiuree pe timp îndelungat

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

- PV: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi

- ET: se începe cu 3 MU de 1 - 2X/săptămână cu posibilitatea creșterii lente până la maximum 3 MU/zi

- PMF: 0,5 - 1,5 MU X 3/săptămâna cu posibilitatea creșterii la 15 MU X 3/săptămână

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

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

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

Reacții adverse:

- Întrerupere tratament în caz de:

- afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid,

- reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2a; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului,

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2a.

Co-morbidități:

- O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2a la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei. Consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților.

- Tratamentul cu Interferon alfa 2a produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **VI. PRESCRIPTORI:**

Medici Hematologi, Oncologi

### **6. STADIALIZAREA AFECȚIUNII**

#### **Carcinom renal avansat**

##### **I. Definiția afecțiunii**

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 și o prelungire a supraviețuirii la acești pacienți.

##### **II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Carcinom renal avansat

### **III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Schema recomandată de creștere 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 toleranța este bună)

Pacienții care obțin un răspuns complet pot întrerupe tratamentul după trei luni de la stabilizarea remisiunii.

### **IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

### **V. Criterii de excludere din tratament:**

Reacții adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideatie suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A-A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidități

- o atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A-A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A-A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA

- Non-compliant NA

Reluare tratament (condiții) - NAVI.

### **VI. Prescriptori**

Medici specialiști oncologie medicală

## **7. STADIALIZAREA AFECȚIUNII**

### **Melanom malign rezecat chirurgical**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungește perioada de remisie a bolii fără metastaze.

#### **II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Melanom malign rezecat chirurgical

#### **III. Tratament (doze, condițiile 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 intervenția chirurgicală. În cazul în care apare intoleranța la tratament doza trebuie scăzută la 1,5 milioane U.I. administrată de trei ori pe săptămână.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A. O atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

#### **V. Criterii de excludere din tratament:**

Reacții adverse

- Întrerupere tratament în caz de: afecțiuni psihice și ale SNC: depresie, ideeație suicidală severă și persistentă, tentativă de suicid, reacții de hipersensibilitate acută (urticarie, angioderm, constricție bronșică, anafilaxie).

- În cazul existenței de disfuncții renale, hepatice sau medulare ușoare sau medii, este necesară monitorizarea atentă funcțiilor acestor organe.

- Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a tuturor pacienților. S-a observat în cazuri rare tendința la suicid la pacienții în cursul tratamentului cu Interferon alfa 2A; în astfel de cazuri se recomandă întreruperea tratamentului.

- atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este necesară efectuarea de examene hematologice complete atât la începutul, cât și în cursul terapiei cu Interferon alfa 2A.

Co-morbidități

- o atenție deosebită trebuie acordată administrării de Interferon alfa 2A la pacienții cu depresie medulară severă, acesta având un efect supresiv asupra măduvei osoase, cu scăderea numărului leucocitelor în special al granulocitelor, a trombocitelor, și, mai puțin frecvent, a concentrației hemoglobinei, consecutiv poate crește riscul infecțiilor sau hemoragiilor. Este recomandată supravegherea periodică neuropsihiatrică a pacienților. Tratamentul cu Interferon alfa 2A produce rareori hiperglicemie și se va controla periodic glicemia. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară reevaluarea tratamentului antidiabetic.

- Non-responder NA
  - Non-compliant NA
- Reluare tratament (condiții) -NA

## **VI. Prescriptori**

Medici specialiști oncologie medicală.

## **8. Definiția afecțiunii**

### **Sarcom Kaposi asociat cu SIDA**

#### **I. Stadializarea afecțiunii**

Interferon A este indicat pentru tratamentul pacienților 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, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Tratament inițial. La pacienți de 18 ani sau mai mult, Interferonum alfa 2a se administrează subcutanat, în doză crescută gradat până la cel puțin 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 și, dacă este tolerată, trebuie crescută la:
- zilele 10 - 84: 36 milioane U.I./zi.

Tratament de întreținere. Interferonum alfa 2a se injectează subcutanat, de trei ori pe săptămână, în doza maximă de întreținere tolerată de pacient, fără a se depăși 36 milioane U.I.

Pacienții cu sarcom Kaposi și SIDA tratați cu 3 milioane U.I. Interferonum alfa 2a zilnic au răspuns mai slab decât cei tratați cu dozele recomandate.

Durata tratamentului. Pentru evaluarea răspunsului la tratament trebuie urmărită evoluția 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 evidențiază obișnuit după aproximativ 3 luni de tratament. Unii pacienți au fost tratați timp de 20 de luni fără întrerupere. La cei cu răspuns favorabil la tratament, trebuie continuată administrarea cel puțin 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 și periodicitate)

Un bun control al infecției virale (încărcătura virală HIV scăzută, CD4 crescut) poate avea ca rezultat evoluția cât mai lentă a sarcomului Kaposi.

#### **V. Criterii de excludere din tratament:**

Reacții adverse

- Simptome pseudo-gripale, ca astenie, febră, frisoane, scăderea apetitului, dureri musculare, cefalee, artralгии și transpirație. Scăderea numărului de celule albe.

Co-morbidități

- Pacienții co-infecțați, cu ciroză avansată, cărora li se administrează HAART (terapie antiretrovirală înaltă), pot prezenta risc crescut de decompensare hepatică și deces. Pacienții cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii în antecedente sau

prezente cu Interferonum alfa 2a, necesită o monitorizare atentă. Se recomandă ca pacienților care prezintă tulburări cardiace preexistente să li se efectueze electrocardiograme înainte și în cursul tratamentului. Aritmiile cardiace (în special supraventriculare) răspund de obicei la terapia convențională, dar pot necesita întreruperea tratamentului cu Interferonum alfa 2a.

- Non-responder NA
- Non-compliant NA

#### **VI. Reluare tratament (condiții) - NA**

#### **VII. Prescriptori** Medici din specialitatea hematologie, oncologie

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 216, cod (M01AE52): DCI COMBINAȚII NAPROXENUM + ESOMEPRAZOLUM**

#### **I. Indicații:**

Combinația naproxen + esomeprazol este indicată la adulți în tratamentul simptomatic al pacienților cu artroză/osteoartrită, poliartrită reumatoidă și spondilită anchilozantă cu risc de apariție a ulcerului gastric și/sau duodenal ca urmare a administrării medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene, în prezența a cel puțin unui factor de risc gastro-intestinal.

#### **II. Criterii de includere:**

Factorii de risc pentru complicațiile gastro-intestinale induse de antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) sunt:

- antecedente de ulcer gastro-duodenal;
- vârstă > 65 ani;
- doza crescută de AINS;
- asocierea acidului acetilsalicilic (inclusiv în doză mică), a glucocorticoizilor sau a anticoagulantelor orale;
- infecția cu *Helicobacter Pylori*.

#### **III. Criterii de excludere**

- Combinația naproxen + esomeprazol nu este adecvat pentru tratamentul durerii acute (de exemplu durere dentară, atac de gută).
- hipersensibilitate la substanțele active (naproxen, esomeprazol) sau la oricare dintre excipienți sau la benzimidazol
- antecedente de astm bronșic, urticarie sau reacții alergice induse de administrarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS
- gravide aflate în trimestrul al III-lea de sarcină
- insuficiență hepatică severă (de exemplu Child-Pugh C)
- insuficiență renală severă (clearance creatinine < 30 ml/min)
- ulcer peptic activ
- hemoragii digestive, hemoragii cerebro-vasculare sau alte tulburări de coagulare
- tratamentul concomitent cu atazanavir și nelfinavir

#### **IV. Tratament**

1 comprimat (500 mg/20 mg) administrat per os de 2 ori pe zi.

#### **V. Monitorizare**

Pacienții trebuie strict monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.

#### **VI. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile reumatologie, medicină internă, reabilitare medicală, ortopedie, geriatrie/gerontologie, medicina familiei.



**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB  
(PROLIA)**

**I. Indicații:**

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul inițiat cu bifosfonați sau care au intoleranță sau contraindicație la bifosfonați.

**II. Criterii de includere**

**A. Pacienți** (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani și 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  $T \leq -2$  DS și asociază alți 3 factori de risc din tabelul de mai jos

| <b>Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO)</b> | <b>Caracteristici</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vârsta                                                   | > 65 ani la femei                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Menopauza precoce                                        | Ultima menstruație înainte de 40 de ani*)                                                                                                                                                                                                                                 |
| IMC (indice de masă corporală)                           | < 20 Kg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 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 unități/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 șold                     | Fractura de șold la unul dintre părinți*)                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fumatul activ                                            | Pacient fumător în prezent*)                                                                                                                                                                                                                                              |
| Artrita reumatoidă                                       | Diagnostic confirmat                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Osteoporoza secundară                                    | Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriție cronică, malabsorbție, boala hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

\*) Factori de risc care se vor proba pe baza declarației pacientului.

**B. Pacienți** (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonați este contraindicat, sau există intoleranță la tratamentul cu bisfosfonați;

**C. Pacienți** (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonați. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonați și unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

a. apariția unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la inițierea acestuia

b. pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorptiometry = absorbțimetrie duală cu raze X), > = 5% la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul șoldului total, repetată la > = 1 an

**D. Pacienți (femei în postmenopauză) aflați deja în tratament cu denosumab și care, la momentul inițierii tratamentului cu denosumab, respectau indicația compensată și unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.**

**E. Pacienți (femei în postmenopauză) cu osteoporoză tratați anterior cu terapie anabolizantă**

**III. Inițierea tratamentului** (documente/investigații):

a. Dacă este cazul, DXA șold și/sau DXA coloană. În condițiile imposibilității măsurării DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului, se va efectua DXA antebraț (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 investigații necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

**IV. Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului.

Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) și vitamină D (800- 1000 UI/zi) în cazul suficienței de vitamină D și al unei funcții renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, și se administrează metaboliți activi ai vitaminei D la cei cu funcție renală afectată, la indicația medicului curant.

**V. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. (lista excipienți: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbitat 20; Apă pentru preparate injectabile).

**VI. Alte precauții și recomandări**

a. Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficiență renală severă), în decurs de două săptămâni după doza inițială.

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 inițial al tratamentului cu denosumab în 18 - 24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va crește.

c. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacții 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 remanență osoasă mare, pentru a evita creșterea 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**

Inițierea și continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie, medicină fizică și de reabilitare.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM**

### **INTRODUCERE**

*Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.*

*Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și **formele genetice** de rahitism hipofosfatic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).*

*RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelului de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziția 1  $\alpha$  a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.*

*Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1  $\alpha$  hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrelor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.*

***Burosumab** este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamina D.*

***Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum):** Burosumab este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți și pentru tratamentul hipofosfatemiei asociate cu FGF23 în osteomalacia indusă de tumori asociată cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu pot fi rezecate curativ sau localizate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani și la adulți.*

### **A. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB ÎN HIPOFOSFATEMIA X-LINKATĂ LA PACIENTII ÎNTRE 1 - 17 ANI**

***1.A) Scopul tratamentului la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere***

*Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni diformitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).*

***1.B) Scopul tratamentului la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere***

*Scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.*

### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB**

### **1.A) Tratamentul la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere**

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

**1) Copiii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere** (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin), **care îndeplinesc criteriile clinice, biologice și radiologice de rahitism hipofosfatic**, definite conform anexelor 1 - 3.

**2) Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).**

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

(1) valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);

(2) transmiterea tată-fiu, hiper calciuria sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatic sau osteomalacie indusă tumoral;

(3) coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatic;

(4) coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile.

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorii pentru inițierea tratamentului cu burosumab**

(\* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, \*\* evaluări nu mai vechi de 3 luni)

a) \*\* criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pubesol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială). Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab).

b) \*\* radiografie pumn comparativ și 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 (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea 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)<sub>2</sub> vitamina D în cazuri selecționate.

f) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL.

### **1.B) Tratamentul la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani, al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere**

**1.B.1** Continuarea tratamentului la pacienții cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată în copilărie/perioada de creștere și al căror tratament a fost inițiat conform protocolului prezent.

Sau

*1.B.2. Pacienți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:*

*(1) Statură mică, istoric de deformări ale membrelor și/sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precocă la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii).*

*(2) Criterii biologice:*

*(a) Hipofosfatemie,*

*(b) Calcemie normală/low normal,*

*(c) Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%\*),*

*(d) Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase ,*

*(e) Valori normale/ușor crescute ale PTH,*

*(f) Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D,*

*(g) Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D,*

*(h) Valoare crescută/la limita superioară a FGF2.*

*(3) ± Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).*

*(4) Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase sau intoleranță la terapia convențională,*

Sau

*(4') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale,*

Sau

*(4'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.*

***Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)***

*a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței 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 (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab*

*e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore*

*f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D în cazuri selecționate*

*g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,*

*h) ortopantomogramă la adolescenții cu abcese dentare recente.*

---

*\*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

## **CRITERII DE EXCLUDERE TRATAMENT BUROSUMAB LA COPII, ADOLESCENȚI ȘI ADULȚI CU HIPOFOSFATEMIE X-LINKATĂ**

1. Hipersensibilitate la burosumab sau excipienți
2. Administrarea concomitentă de săruri de fosfor sau analogi activi de vitamina D
3. Hiperfosfatemie a jeun-până la scăderea sau normalizarea fosfatemiei
4. Hipercalcemie -până la normalizarea calcemiei
5. Insuficiență renală severă sau boală renală în stadiul terminal
6. Sarcina sau alăptarea

## **SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)**

### **Considerații generale**

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

### **Doze**

Doza inițială 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 inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință\*) pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință 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 concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință 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 frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab se vor doza calcemia și PTH la 7 - 14 zile de la inițierea tratamentului și la fiecare schimbare a dozei, apoi la 6 luni (în cazul copiilor de 1-2 ani la fiecare 3 luni). Dacă valorile serice ale calcemiei depășesc 12 mg/dl, se va opri tratamentul până la normalizarea calcemiei. Trebuie luați în considerare factorii de risc care agravează hipercalcemia: imobilizarea prelungită, deshidratarea, intoxicația cu vitamina D și boala renală cronică.

## **PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB**

Clinic



*Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni*  
*Paraclinic și explorări complementare*

|                                                                                                                                            | 3 luni                                                                                                                                                                                                                                                | 6 luni                    | Anual                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fosfatemia</b>                                                                                                                          | <b>la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei;</b><br><b>la 4 săptămâni</b> în lunile 2 - 3 de tratament;<br><b>la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)</b> |                           |                                                                                           |
| <b>Calcemie</b>                                                                                                                            | + <b>la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei, apoi</b><br><b>La 3 luni la copii cu vârsta de 1 - 2 ani</b>                                                                                                                          | +                         | +                                                                                         |
| <b>Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină în spotul de urină</b> | +                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |                                                                                           |
| <b>Fosfatază alcalină</b>                                                                                                                  | +                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |                                                                                           |
| <b>PTH</b>                                                                                                                                 | + <b>la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei apoi</b><br><b>La 3 luni la copii cu vârsta de 1 - 2 ani</b>                                                                                                                           | +                         | +                                                                                         |
| <b>1,25 (OH)<sub>2</sub> D</b>                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                       | +                         |                                                                                           |
| <b>25 OHD</b>                                                                                                                              | +                                                                                                                                                                                                                                                     | +                         | +                                                                                         |
| <b>Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi)</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                       |                           | + sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped)                                  |
| <b>Ecografie renală</b>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                       | în primul an de tratament | după primul an de terapie                                                                 |
| <b>Consult stomatologic</b>                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                       | +                         |                                                                                           |
| <b>Consult ortopedic</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                       |                           | + 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 și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

## **CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU VÂRSTA ÎNTRE 1-17 ANI DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB**

**I. Evaluarea și reevaluarea pacienților** se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic.

### **II. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:**

#### **A. La pacienții cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în creștere**

În cursul primului an de terapie

- îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic rahitism la 52 săptămâni

#### **B. La pacienții de maxim 17 ani al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere**

- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină

### **III. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii**

- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Compliantă inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

### **PRESCRIPTORI:**

**După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei)** pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatrii cu atestat de endocrino-pediatrie din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a compliancei între evaluări.

## **B. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA ADULȚI CU HIPOFOSFATEMIE X-LINKATĂ**

### **SCOPUL TRATAMENTULUI**

La adulți, scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB**

1. Continuarea tratamentului la adulți cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată până la vârsta de 17 ani al căror tratament a fost inițiat conform protocolului.

Sau

2. Adulți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

a) Statură mică, istoric de deformări ale membrelor și/sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precocă la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii)

#### **b. Criterii biologice**

- Hipofosfatemie
- Calcemie normală/low normal



- Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%\*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase
- Valori normale/ușor crescute ale PTH
- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
- Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D
- Valoare crescută/la limita superioară a FGF23

**c. ± Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX)**

**d. Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase

sau

*d') Intoleranță la terapia convențională*

sau

*d'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.*

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)**

*a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței 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 (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab*

*e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore*

*f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D în cazuri selecționate*

*g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,*

*h) ortopantomogramă la adulții cu abcese dentare recente*

**SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)**

**Considerații generale**

*Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator.*

*Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.*

**Doze**

*Doza inițială recomandată la adulți 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 inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la*

interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză\*)

\*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.

### **Reducerea dozei**

În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

### **PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB**

Clinic

- Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la 6 - 12 luni

Paraclinic și explorări complementare

|                                                                                                                 | 3 luni                                                                                                                                                                                                                                                | 6 luni | Anual |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| Fosfatemia                                                                                                      | <b>la 14 zile</b> după inițiere și la fiecare modificare a dozei;<br><b>la 4 săptămâni</b> în lunile 2 - 3 de tratament;<br><b>la interval de 3 luni</b> după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive) |        |       |
| Calcemie                                                                                                        | + la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei                                                                                                                                                                                           | +      |       |
| Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/creatinină | +                                                                                                                                                                                                                                                     |        |       |
| Fosfatază alcalină                                                                                              | +                                                                                                                                                                                                                                                     |        |       |
| PTH                                                                                                             | + la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei                                                                                                                                                                                           | +      |       |
| 1,25 (OH) <sub>2</sub> D                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                       | +      |       |
| 25 OHD                                                                                                          | +                                                                                                                                                                                                                                                     | +      | +     |
| <b>Ecografie renală</b>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                       |        | +     |

|                      |  |  |                                                                                           |
|----------------------|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Consult stomatologic |  |  | La nevoie                                                                                 |
| Consult ortopedic    |  |  | + sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice |

- Ecografie cardiacă dacă apare HTA
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

### **CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB**

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemic.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariția de noi pseudofracturi

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului:

- Complanță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

#### **PRESCRIPTORI:**

**După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei)** pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței 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 și calciu.
- Statură mică
- Mers cu baza de susținere largă
- Abcese dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada miciei copilării

### **Anexa 2**

#### **CRITERII BIOLOGICE DE RHF**

- Calcemie normală/low normal
- Hipofosfatemie
- Rată de reabsorbție 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/reduce ale 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D

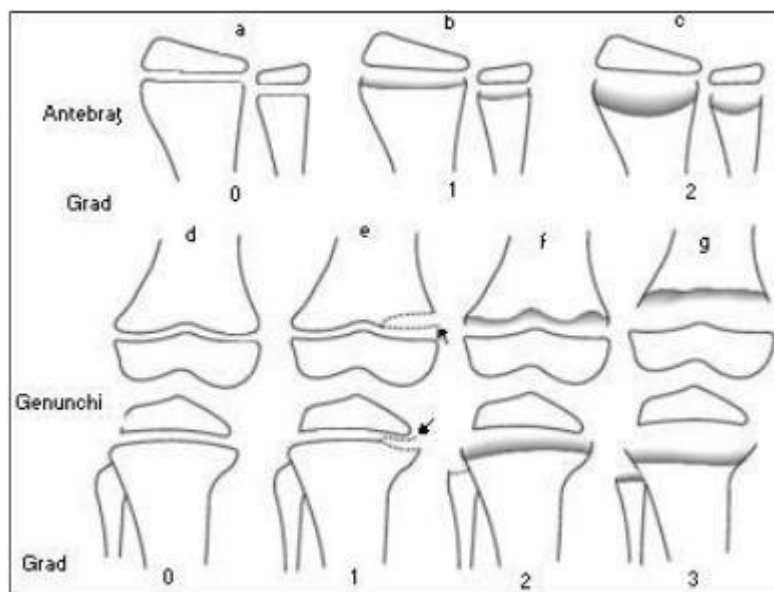
\*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenţei în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

**Rata de reabsorbţie a fosfatului =  $1 - (\text{Ur Ph} \times \text{PlCr}) / (\text{UrCr} \times \text{PlPh}) \times 100$**

### 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).**

| <b>Definiţie grad rahitism radius şi ulnă</b>                                                                       |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 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)                                                |                                                                                       |
| <b>Definiţie grad rahitism femur şi tibie</b>                                                                       |                                                                                       |
| 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 1 din suprafaţa platoului             |                                                                                       |
| Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte) |                                                                                       |



### **C. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB ÎN OSTEOMALACIA INDUSĂ TUMORAL LA COPII ȘI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 1 ȘI 17 ANI ȘI LA ADULȚI** **SCOPUL TRATAMENTULUI**

*La adulți, scopul tratamentului este corectarea hipofosfatemiei, favorizarea mineralizării osoase, vindecarea fracturilor și ameliorarea simptomelor clinice precum durerea osoasă și musculară, slăbiciunea musculară, oboseala și dificultățile de mers.*

*La copii, scopul tratamentului este corectarea hipofosfatemiei pentru îmbunătățirea mineralizării osoase, reducerea durerilor și deformărilor scheletice și susținerea creșterii adecvate în înălțime.*

#### **CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB**

**1. Copii cu vârsta între 1 - 17 ani și adulți cu osteomalacie indusă tumoral cu tumori mezenchimale fosfaturice care nu pot fi localizate sau nu pot fi rezecate curativ și care îndeplinesc următoarele criterii:**

*a) semne clinice sau radiologice de rahitism/osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor, entezopatii, osteopenie, deformări scheletale), dureri osoase și musculare generalizate, slăbiciune musculară, fracturi de stres, tulburări de mers, defecte de smalț dentar suplimentar la copii: întârzierea creșterii și statură mică, dentiție întârziată*

#### **b) Criterii biologice**

- Hipofosfatemie
- Calcemie normală
- Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%\*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase
- Valori normale/ușor crescute ale PTH
- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D3
- Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitaminei D3
- Valoare crescută/la limita superioară a FGF23

*c) Pacienți cu tumori mezenchimale fosfaturice neidentificate, prin rezultate negative la examinările imagistice (rezonanța magnetică nucleară, computertomografie, investigații imagistice funcționale etc.)*

d) Testare genetică pentru excluderea hipofosfatemiei ereditare la copiii cu tumori mezenchimale fosfaturice neidentificate.

### **PARAMETRI DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU ÎNIȚIEREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB (EVALUĂRI NU MAI VECHI DE 3 LUNI)**

a) criterii antropometrice (greutate, înălțime, proporțiile corpului) + deformări ale membrelor, anomalii cranio-faciale + examinarea cavității orale și a dinților + palparea întregului corp pentru detectarea de formațiuni + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)

b) pentru identificarea tumorii se va efectua imagistică anatomică (RMN, CT) și/sau imagistică funcțională (scintigrafia pentru receptori de somatostatina, FDG-PET/CT)

c) ecografie renală

d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab)

e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore

f) dozare de PTH, 25 OH vitamina D3, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D3

g) dozare de FGF23

h) ortopantomogramă la adulții cu abcese dentare recente

### **CRITERII DE EXCLUDERE TRATAMENT BUROSUMAB LA COPII, ADOLESCENȚI ȘI ADULȚI CU OSTEOMALACIE INDUSĂ TUMORAL**

1. Hipersensibilitate la burosumab sau excipienți
2. Administrarea concomitentă de săruri de fosfor sau analogi activi de vitamina D
3. Hiperfosfatemie a jeun-până la scăderea sau normalizarea fosfatemiei
4. Hipercalcemie -până la normalizarea calcemiei
5. Insuficiență renală severă sau boală renală în stadiul terminal
6. Sarcina sau alăptarea

### **SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)** **Considerații generale**

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

### **ADULȚI**

#### **Doze**

Doza inițială recomandată pentru adulți este de 0,5 mg/kg greutate corporală, administrată la fiecare 4 săptămâni, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la o doză maximă de 2 mg/kg, fără a depăși 180 mg, administrată la fiecare 2 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni după administrarea dozei, pe parcursul primelor 3 - 6 luni de tratament și ulterior după caz. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză\*)

---



*\*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

### **Creșterea dozei**

*Dacă nivelul seric de fosfor este sub intervalul normal, doza trebuie titrată conform Tabelului 1, până la doza maximă de 2 mg/kg, fără a depăși 180 mg, administrată la fiecare 2 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating un nivel seric de fosfor mai mare decât limita inferioară a intervalului normal, medicii pot lua în considerare împărțirea dozei totale administrate la fiecare 4 săptămâni și administrarea acesteia la fiecare 2 săptămâni.*

**Tabel 1: Schema de dozare a burosumab**

*Schema de dozare pentru creșterea treptată a dozei la adulți (cu vârsta de 18 ani și peste).*

| <b>Doza inițială</b>                                                                                                  | <b>Prima creștere a dozei***)</b>                                                                           | <b>A doua creștere a dozei***)</b>                                                                                  | <b>A treia creștere a dozei***)</b>                                                                            | <b>A patra creștere a dozei</b>                                                | <b>A cincea creștere a dozei (doza maximă)</b>                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Dacă fosforul seric măsurat la 2 săptămâni după ajustarea dozei este sub limita inferioară a valorilor normale</i> | <i>Creștere la:</i><br>• 1 mg/kg la fiecare 4 săptămâni<br><b>SAU</b><br>• 0,5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni | <i>Creștere la:</i><br>• 1,5 mg/kg la fiecare 4 săptămâni****)<br><b>SAU</b><br>• 0,75 mg/kg la fiecare 2 săptămâni | <i>Creștere la:</i><br>• 2 mg/kg la fiecare 4 săptămâni****)<br><b>SAU</b><br>• 1 mg/kg la fiecare 2 săptămâni | <i>Creștere la:</i><br>• 1,5 mg/kg fără a depăși 180 mg la fiecare 2 săptămâni | <i>Creștere la:</i><br>• 2 mg/kg fără a depăși 180 mg la fiecare 2 săptămâni |

*\*) rotunjit la cel mai apropiat multiplu de 10 mg.*

*\*\*) NU ajustați Burosumab mai frecvent decât o dată la 4 săptămâni.*

*\*\*\*) pentru pacienții care nu ating un nivel de fosfor seric peste limita inferioară a normalului, se poate lua în considerare împărțirea dozei totale administrate la fiecare 4 săptămâni și administrarea acesteia la fiecare 2 săptămâni.*

*\*\*\*\*) La pacienții cu greutate corporală mare, dacă doza calculată depășește 180 mg la fiecare 4 săptămâni, se poate trece la o doză împărțită administrată la fiecare 2 săptămâni.*

### **Reducerea dozei**

*În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată după 4 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumab. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 180 mg, administrată la fiecare 2 săptămâni la adulți. După reducerea dozei, nivelul seric de fosfor se revaluează la 2 săptămâni după ajustarea dozei. Dacă nivelul rămâne sub intervalul de referință după doza de reinițiere, doza poate fi ajustată conform instrucțiunilor din Tabelul 1.*

*Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.*

**COPII**

Doza inițială recomandată pentru pacienții pediatrici este de 0,4 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la 2 săptămâni, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la o doză maximă de 2 mg/kg, fără a depăși 180 mg, administrată tot la fiecare 2 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni după administrarea dozei, pe parcursul primelor 3 luni de tratament și ulterior după caz. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză\* (

---

\*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.

### **Creșterea dozei**

Dacă fosforul seric este sub intervalul de referință pentru vârstă, doza trebuie titrată conform Tabelului 2, până la o doză maximă de 2 mg/kg administrată la fiecare 2 săptămâni. Doza maximă nu trebuie să depășească 180 mg.

**Tabelul 2: Schema de dozare tratament pentru pacienți pediatrici - creșterea treptată a dozei pentru pacienți cu greutatea de 10 kg sau mai mult**

| <b>Greutate corporală (kg)</b> | <b>Doza inițială (mg)</b> | <b>Prima creștere a dozei (mg)</b> | <b>A doua creștere a dozei (mg)</b> | <b>A treia creștere a dozei (mg)</b> |
|--------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 10 - 14                        | 5                         | 10                                 | 15                                  | 20                                   |
| 15 - 18                        | 5                         | 10                                 | 20                                  | 25                                   |
| 19 - 31                        | 10                        | 20                                 | 25                                  | 30                                   |
| 32 - 43                        | 10                        | 30                                 | 40                                  | 50                                   |
| 44 - 56                        | 20                        | 40                                 | 50                                  | 70                                   |
| 57 - 68                        | 20                        | 50                                 | 70                                  | 90                                   |
| 69 - 80                        | 30                        | 60                                 | 80                                  | 100                                  |
| 81 - 93                        | 30                        | 70                                 | 100                                 | 120                                  |
| 94 - 105                       | 40                        | 80                                 | 110                                 | 140                                  |
| 106 și peste                   | 40                        | 90                                 | 130                                 | 160                                  |

Notă: Tabelul arată creșterea dozei până la 1,5 mg/kg. Creșterile ulterioare ale dozei, până la un maxim de 2 mg/kg, fără a depăși 180 mg, administrate o dată la 2 săptămâni, trebuie calculate de medic.

### **Reducerea dozei**

Dacă nivelul fosforului seric este peste intervalul de referință pentru vârstă, se va amâna următoarea doză și se va reevalua nivelul fosforului seric după 4 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă nivelul fosforului seric sub intervalul de referință pentru vârstă pentru a relua tratamentul cu burosumab. Odată ce nivelul fosforului seric este sub intervalul de referință pentru vârstă, tratamentul poate fi reluat la aproximativ jumătate din doza inițială de pornire, până la o doză maximă de 180 mg administrată la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții pediatrici. După reducerea dozei, se va reevalua nivelul fosforului seric la 4 săptămâni după ajustarea dozei.



*Dacă nivelul rămâne sub intervalul de referință pentru vârstă după doza de reluare, doza poate fi ajustată conform Tabelului 2.*

#### **Ajustarea dozei**

*Se va reevalua nivelul fosforului seric în post alimentar la 4 săptămâni după ajustarea dozei.*

*Doza de burosumab nu trebuie ajustată mai frecvent decât o dată la 4 săptămâni.*

#### **Oprirea tratamentului**

*Dacă pacientul urmează un tratament pentru tumora de bază (de exemplu, excizie chirurgicală sau radioterapie), tratamentul cu burosumab trebuie întrerupt, iar nivelul fosforului seric trebuie reevaluat după finalizarea tratamentului. Doza de burosumab trebuie reluată la doza inițială a pacientului dacă nivelul fosforului seric rămâne sub limita inferioară a normalului. Ajustările dozei se vor face conform Tabelului 2 pentru a menține fosforul seric în intervalul de referință pentru vârstă.*

#### **ATENȚIONĂRI!**

- La pacienții tratați cu burosumab au fost raportate creșteri ale concentrației calciului seric, inclusiv hipercalcemie severă, și/sau creșteri ale hormonului paratiroidian*
- La pacienții cu hipercalcemie moderată până la severă ( $>3,0$  mmol/L = 12 mg/dl), burosumab nu trebuie administrat până când hipercalcemia nu este tratată și rezolvată.*
- Factori precum hiperparatiroidismul, imobilizarea prelungită, deshidratarea, hipervitaminoza D sau insuficiența renală pot crește riscul de hipercalcemie.*

#### **PARAMETRI DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB**

##### **Clinici**

*- aceiași parametri cu cei de la inițiere - efectuați la 6 - 12 luni*

##### **Paraclinici și explorări complementare**

|                                                                         | 3 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6 luni | Anual |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| Fosfatemia                                                              | <i>la 14 zile după inițiere;<br/>la 14 zile după fiecare modificare a dozei la adulți;<br/>la 4 săptămâni în lunile 2 - 6 de tratament la adulți;<br/>la 4 săptămâni în lunile 2 - 3 și după fiecare modificare a dozei la copii;<br/>la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)</i> |        |       |
| Calcemie                                                                | <i>la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei;<br/>la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive)</i>                                                                                                                                                                     |        |       |
| Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza căroră se va calcula | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |       |

|                                           |   |   |                                                                                           |
|-------------------------------------------|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| RFG, respectiv raportul calciu/creatinină |   |   |                                                                                           |
| Fosfatază alcalină                        | + |   |                                                                                           |
| PTH                                       | + | + |                                                                                           |
| 1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>     |   | + |                                                                                           |
| 25 OHD <sub>3</sub>                       |   | + | +                                                                                         |
| 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 și audiogramă la nevoie
- Imagistică funcțională pentru tumorile neidentificate la cel mult 2 ani
- Imagistică anatomică pentru tumorile nerezecabile la 1 an

#### **CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB**

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora, la nevoie, în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu o echipă multidisciplinară (radiolog, specialist medicina nucleară, ortoped, chirurg etc.).

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

- normalizarea concentrației serice de fosfor
- normalizarea concentrației fosfatazei alcaline
- ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariția de noi pseudofracturi etc.

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului:

- complianță inadecvată sau
- apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului pe parcursul terapiei

#### **PRESCRIPTORI:**

**După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei)** pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (după consultarea cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

#### **Anexa 4**

#### **CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC OSTEOMALACIE ONCOGENĂ**

- Durere osoasă difuză - mai frecvent la nivelul șoldurilor, coapselor, coloanei vertebrale și coastelor

- *Slăbiciune musculară - mai pronunțată la nivelul musculaturii proximale (coapse, umeri), ducând la dificultăți la ridicare sau urcat scări*
- *Tulburări de mers*
- *Fracturi de stres - frecvent la nivelul coastelor sau coloanei vertebrale*
- *Deformări osoase*
- *Oboseală generalizată - scăderea toleranței la efort*
- *Crampe musculare*
- *Întârzierea creșterii și statură mică*
- *Defecte de smalț dentar și dentiție întârziată*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 219, cod (M09AX03): DCI ATALUREN**

### **I. INDICAȚII TERAPEUTICE**

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste ( $\geq 2$  ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei.

Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

**Pacienților, părinților sau tutorilor legali (în funcție de vârsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului**

### **II. CRITERII DE INCLUDERE\*)**

- **VÂRSTA:** pacienți cu vârsta  $\geq 2$  ani;
- **DIAGNOSTIC:** distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- **ETAPA EVOLUTIVĂ:** pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin);
- **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT:** tratamentul va fi început numai după ce pacienții/părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și 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 pacienții 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:** pacienți cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens (aceștia nu trebuie să primească ataluren);
- Pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- **ETAPA EVOLUTIVĂ:** pacienți cu distrofie musculară Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pași fără sprijin);

- **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT:** refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și 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 puțin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);
- Capacitate vitală forțată < 30% sau un scor de 6 pe scala de evaluare a membrilor superioare Brooke. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni;
- Renunțare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacțiilor 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 ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seară. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Pacienții pediatrici cu greutatea corporală  $\geq 12$  kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea 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 informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

| Interval de greutate corporală (kg) |    | Număr de plicuri  |                   |                    |                   |                   |                    |                   |                   |                    |
|-------------------------------------|----|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                                     |    | Dimineața         |                   |                    | 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 obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 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 preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

### **VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN**

#### **La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele:**

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofiei;
- Creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1).

#### **Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren:**

- Luna a 3-a și a 9-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - de către medicul curant/medicul din ambulatoriul de specialitate;

- Luna a 6-a și a 12-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie.

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișa 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 și monitorizarea cistatinei C;

o tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi;

o Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare): cu determinarea capacității vitale forțate (FVC)

- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

### **VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie, cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

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

Pediatică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fișa clinică inițială (anexa 1).**

2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatică/Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează 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 prescripție medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienții 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.

**MENȚIUNE** - medicul curant/din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru/neurolog va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației timp de 0 - 6 luni sau un eveniment advers major sau o reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză și va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului - va anunța imediat Centrul de Expertiză.

**Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatică/Neurologie**

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatică;
- Spitalul Universitar de Urgență București - Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârsta adultă).

**Dosarul de inițiere a tratamentului va conține următoarele documente:**

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru/neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toți bolnavii să fie luați în evidență la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimțământul informat al părintelui (tutorei legale) 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 Pediatică/Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnat și parafat de un medic specialist/primar genetician;
- evaluarea capacității de deplasare a pacientului (conform fișei de evaluare inițială din Programul Național DMD - anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică și cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

## Anexa Nr. 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....

### Fișa clinică de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nume                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Prenume                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Data nașterii<br>(ZZ/LL/AAAA)                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Data evaluării<br>(ZZ/LL/AAAA)                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Diagnostic                                                         | <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD)<br><input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB)<br><input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI)<br><input type="checkbox"/> Necunoscut/altele (detaliere*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Adresa                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Telefon, e-mail                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nume, prenume mama                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nume, prenume tata                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Frați (nume, prenume, vârstă)                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Surori (nume, prenume, vârstă)                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Arbore genealogic                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Antecedente heredocolaterale de boală musculară                    | <input type="checkbox"/> Pozitive (detaliere)<br><input type="checkbox"/> Negative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Antecedente personale fiziologice                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj, comportament) | <input type="checkbox"/> Mers independent achiziționat la vârsta de (luni): .....<br><input type="checkbox"/> Dezvoltare cognitivă în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormală<br><input type="checkbox"/> Limbaj receptiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal<br><input type="checkbox"/> Limbaj expresiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal<br><input type="checkbox"/> Comportament în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal |
| Vârsta la diagnostic                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Instituția unde a fost diagnosticat                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

\*) Copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment.

### ISTORIC ȘI INFORMAȚII 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             |  |  |
| Disfuncții cognitive      |  |  |
| Întârziere în DPM         |  |  |
| CK crescute, asimptomatic |  |  |
| Complicații la anestezie  |  |  |
| Diagnostic prenatal       |  |  |

- status-ul tratamentului cortizonic:

- ☐ da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul 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

- ventilație non-invazivă

- ☐ da, tot timpul
- ☐ da, parte din timp
- ☐ nu

- ventilație invazivă

- ☐ da, tot timpul
- ☐ da, parte din timp
- ☐ nu

- primește medicație cardiacă

- ☐ da (detaliere la sfârșitul documentului)
- ☐ nu
- ☐ necunoscut

- chirurgia scoliozei

- ☐ da (la vârsta de .....)
- ☐ nu
- ☐ necunoscut

- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ș.a.m.d.)

- ☐ da (detaliere)
- ☐ nu
- ☐ necunoscut

- funcția motorie cea mai bună în prezent

- ☐ poate merge independent în prezent
- ☐ nu poate merge fără suport/ajutor

- folosește 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 și a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
- ☐ niciodată
- ☐ necunoscut

## DATE CLINICE ȘI EXAMEN CLINIC GENERAL

| Caracteristici clinice                                                                     | Valoare |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Greutate (kg)                                                                              |         |
| Înălțime (cm)                                                                              |         |
| Perimetru cranian (cm)                                                                     |         |
| TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc corticoterapie |         |

## I. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

| Umeri și membre superioare (Scala Brooke)                                                                                                                   | DA | NU |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului |    |    |
| 2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii                                                           |    |    |
| 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 ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă                                    |    |    |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale                                                                          |    |    |
| <b>Șolduri și membre inferioare (Scala Vignos)</b>                                                                                                          |    |    |
| 1. Merge și urcă scările fără ajutor                                                                                                                        |    |    |
| 2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor                                                                                                               |    |    |
| 3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor                                                                                                         |    |    |
| Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde                                                                                                                  |    |    |
| 4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările                                                                               |    |    |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările                                                                            |    |    |
| 6. Merge doar cu ajutor                                                                                                                                     |    |    |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu rotile                                                                                                                     |    |    |
| 8. Este imobilizat la pat                                                                                                                                   |    |    |

## II. EVALUARE FUNCȚIONALĂ

| Manevră (unitate de măsură)                              | Rezultat |
|----------------------------------------------------------|----------|
| Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)       |          |
| Alargă 10 metri (secunde)                                |          |
| Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde) |          |
| Testul de mers timp de 6 minute (metri)                  |          |

|                                                                                                       |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor..../....)<br>(Anexa 3) |  |
| Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL***) (Anexa 3)                         |  |

\*\*) Această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului.

\*\*\*) Se va efectua numai la pacienții 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 învățare                                                                    |  |
| Tulburări de comportament (DA/NU)                                                        |  |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU)                                                    |  |
| Tulburare depresivă (DA/NU)                                                              |  |

\*\*\*) Se va menționa 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 mutația 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

- mușchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt mușchi)

- data biopsiei/vârsta la care s-a efectuat

- nu s-a efectuat

**REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ** (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie

- testare prin metoda Immunoblot (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

☐ fracția de ejeție a VS (valoare):

☐ Data efectuării:

### **EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE**

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare):

☐ capacitate vitală

☐ volum expirator forțat: .....%

☐ Data efectuării:

### **EVALUARE RUDE**

- FRATE/FRAȚI (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 primește tratament: .....

- Reacții adverse: .....

### **ALTE TRATAMENTE**

- Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primește tratament:

.....

☐ .....

**A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient de a înregistra datele în**

**Registrul Național:**

☐ DA

☐ NU

**A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind**

**administrarea de ataluren:**

☐ DA

☐ NU

**SE RECOMANDĂ:**

**ATALUREN - doza:**

**Medic centru de expertiză:**

**Semnătură, parafă:**

**Data completării Fișei de inițiere:**

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....  
Departamentul/Secția/Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică/Neurologie

.....  
**Fișa 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 ...) ...

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nume</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Prenume</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Data nașterii<br/>(ZZ/LL/AAAA)</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Data evaluării<br/>(ZZ/LL/AAAA)</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Diagnostic clinic</b>                        | <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD)<br><input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB)<br><input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI)<br><input type="checkbox"/> Necunoscut/altele (detaliere*) |
| <b>Adresa</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Telefon, email</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Nume, prenume mama</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Nume, prenume tata</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Vârsta la diagnostic</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Data inițierii tratamentului cu Ataluren</b> |                                                                                                                                                                                                                                                              |

\*) Copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment.

**EXAMEN CLINIC GENERAL** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| Caracteristici clinice                                                                                             | Valoare |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Greutate (kg)                                                                                                      |         |
| Înălțime (cm)                                                                                                      |         |
| Perimetru cranian (cm)                                                                                             |         |
| TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie |         |

**INFORMAȚII CLINICE NECESARE** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:

☐ da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul 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
- ventilație non-invazivă
- ☐ da, tot timpul
- ☐ da, parte din timp
- ☐ nu
- ventilație invazivă
- ☐ da, tot timpul
- ☐ da, parte din timp
- ☐ nu
- primește medicație cardiacă
- ☐ da (detaliere la sfârșitul documentului)
- ☐ nu
- ☐ necunoscut
- chirurgia scoliozei
- ☐ da (la vârsta de .....)
- ☐ nu
- ☐ necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, ș.a.m.d.)
- ☐ da (detaliere)
- ☐ nu
- ☐ necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
- ☐ poate merge independent în prezent
- ☐ nu poate merge fără suport/ajutor
- folosește 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 și a primit tratament în trecut (numele medicamentului .....)
- ☐ niciodată
- ☐ necunoscut

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ** (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| <b>Umeri și membre superioare</b>                                                               | <b>DA</b> | <b>NU</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| 1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția |           |           |

|                                                                                                                                        |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului                                                                            |  |  |
| 2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii                                      |  |  |
| 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 ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masă               |  |  |
| 6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale                                                     |  |  |
| <b>Șolduri și membre inferioare</b>                                                                                                    |  |  |
| 1. Merge și urcă scările fără ajutor                                                                                                   |  |  |
| 2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor                                                                                          |  |  |
| 3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor<br>Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde                                      |  |  |
| 4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările                                                          |  |  |
| 5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările                                                       |  |  |
| 6. Merge doar cu ajutor                                                                                                                |  |  |
| 7. Este imobilizat în scaunul cu roțile                                                                                                |  |  |
| 8. Este imobilizat la pat                                                                                                              |  |  |

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ** (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

| <b>Manevră (unitate de măsură)</b>                                                       | <b>Rezultat</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 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 funcției motorii North Star Ambulatory Assessment**) (scor .../....) |                 |

\*\*) Această scală va fi adaptată în funcție 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 învățare                                                                    |  |
| Tulburări de comportament (DA/NU)                                                        |  |
| Tulburare din spectrul autist (DA/NU)                                                    |  |
| Tulburare depresivă (DA/NU)                                                              |  |

\*\*\*) Se va menționa 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 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

**ANALIZE UZUALE** (Se completează la evaluările de la 6 și 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 inițierea tratamentului cu ataluren.

**EVALUARE CARDIACĂ** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:

☐ normal

☐ anormal (detaliere): .....

☐ Data efectuării:

- ecografie cardiacă:

☐ normală

☐ anormală

☐ fracția de ejeție 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 apariția semnelor cardiace (acestea pot fi discrete și nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate

- pacienții care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creșterii în greutate și al riscului de HTA

- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenție chirurgicală majoră și intraoperator (EKG)

**EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE** (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcție de intelect și cooperare):

☐ capacitate vitală

☐ volum expirator forțat: .....%

☐ Data efectuării:

**TRATAMENT CORTICOTERAPIC**

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament: .....

- Reacții adverse: .....

**ALTE TRATAMENTE**

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primește tratament: .....

☐ .....

**SE RECOMANDĂ:**

[ ] **Continuarea tratamentului cu ATALUREN - doza:**

[ ] **Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

**Medic centru de expertiză/secție/ambulatoriul de specialitate:**

**Semnătură, parafă:**

**Data completării Fișei de monitorizare:**

**Anexa Nr. 3**

| Evaluarea Ambulatorie North Star |             |
|----------------------------------|-------------|
| Nume:                            | Data:       |
| Data nașterii:                   | Examinator: |

| Activitate                         | 2                                                                                                                                                                | 1                                                                                                                                                                      | 0                                                                                                                        | Scor |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>1. Stă</b>                      | Stă vertical, liniștit și simetric, fără compensare (cu călcăiele plate și picioarele în poziție neutră) pentru minim 3 secunde                                  | Stând liniștit, dar cu un anumit grad de compensare (... pe vârfuri sau cu picioarele abdușe sau cu fundul blocat în afară/șoldul flectat etc.) pentru minim 3 secunde | Nu poate sta liniștit sau independent, are nevoie de suport (chiar minim)                                                |      |
| <b>2. Merge</b>                    | Merge cu rulaj plantar sau cu picior plat                                                                                                                        | Mers persistent sau obișnuit pe vârfuri, incapabil să ruleze consistent                                                                                                | Pierderea mersului independent - poate folosi orteze de genunchi-glezna-picior sau merge pe distanțe scurte cu asistență |      |
| <b>3. Se ridică de pe scaun</b>    | Capabil să se ridice în picioare, păstrând brațele pliate. Poziția de plecare este cu șoldul și genunchii la 90°, picioarele pe podea/sprijinite pe o cutie step | Cu ajutor din partea coapselor/împins în scaun/întoarcere pe burtă sau poziții de start modificate prin lărgirea bazei                                                 | Incapabil                                                                                                                |      |
| <b>4. Stă pe un picior - drept</b> | 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 adducția coapselor sau alt truc                                      | Incapabil                                                                                                                |      |
| <b>5. Stă pe un picior - stâng</b> | 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 adducția coapselor sau alt truc                                      | Incapabil                                                                                                                |      |



|                                                 |                                                                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                        |  |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>6. Urcă pe cutia step - cu dreptul</b>       | Pas în față - nu are nevoie de suport                                                                                          | Urcă lateral/rotește trunchiul/circumduce șoldul sau are nevoie de susținere                                                                      | Incapabil                                                                              |  |
| <b>7. Coboară de pe cutia step - cu dreptul</b> | Cu fața înainte, coboară controlând piciorul de sprijin. Nu are nevoie de susținere                                            | Prin lateral, evită coborârea sau are nevoie de susținere                                                                                         | Incapabil                                                                              |  |
| <b>8. Urcă pe cutia step - cu stângul</b>       | Pas în față - nu are nevoie de suport                                                                                          | Urcă lateral/rotește trunchiul/circumduce șoldul sau are nevoie de susținere                                                                      | Incapabil                                                                              |  |
| <b>9. Coboară de pe cutia step - cu stângul</b> | Cu fața înainte, coboară controlând piciorul de sprijin. Nu are nevoie de susținere                                            | Prin lateral, evită coborârea sau are nevoie de susținere                                                                                         | Incapabil                                                                              |  |
| <b>10. Ridică capul</b>                         | În decubit dorsal, capul trebuie să fie ridicat pe linie mediană. Bărbia se mișcă către piept                                  | Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului (protracție)                                                                 | Incapabil                                                                              |  |
| <b>11. Se ridică în șezând</b>                  | Începe în decubit dorsal - poate folosi o mână/braț pentru a se împinge                                                        | Folosește două brațe/se trage de picioare sau se întoarce către podea                                                                             | Incapabil                                                                              |  |
| <b>12. Se ridică de pe podea</b>                | Nu se evidențiază manevra Gower                                                                                                | Manifestă cel puțin una din componentele manevrei Gower descrise - în special se întoarce către podea și/sau folosește mâna (mâinile) pe picioare | a) ARE NEVOIE de ajutorul extern al obiectelor, de exp. scaun, perete SAU b) Incapabil |  |
| <b>13. Stă pe călcâie</b>                       | Stă clar doar pe călcâie cu ambele picioare în același timp (se acceptă să se miște câțiva pași pentru păstrarea echilibrului) | Flectează șoldul și ridică doar antepiciorul                                                                                                      | Incapabil                                                                              |  |
| <b>14. Sare</b>                                 | Cu ambele picioare în același timp, părăsește solul simultan                                                                   | Picioarele unul după altul (evită) sau nu realizează complet desprinderea cu ambele picioare în același timp                                      | Incapabil                                                                              |  |
| <b>15. Sare pe piciorul drept</b>               | Desprinde antepiciorul și călcâiul de pe sol                                                                                   | Capabil să îndoie genunchiul și să ridice călcâiul, fără desprindere de la podea                                                                  | Incapabil                                                                              |  |
| <b>16. Sare pe piciorul stâng</b>               | Desprinde antepiciorul și călcâiul de pe sol                                                                                   | Capabil să îndoie genunchiul și să ridice călcâiul, fără desprindere de la podea                                                                  | Incapabil                                                                              |  |
| <b>17. Aleargă</b>                              | Ambele picioare părăsesc                                                                                                       | "Alergare Duchenne"/mers                                                                                                                          | Merge                                                                                  |  |

|                    |                                                        |       |  |  |
|--------------------|--------------------------------------------------------|-------|--|--|
| <b>(10 m)</b>      | solul (fără faza se dublu sprijin în timpul alergării) | rapid |  |  |
| <b>TOTAL =</b> /34 |                                                        |       |  |  |

**Timpul RFF (de ridicare de la podea):** \_\_\_\_, \_\_

**Timpul de alergare/mers pe 10 m:** \_\_\_\_, \_\_

**Note:**

### Scala pentru Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL)

| Nume:                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  | Data testării: / /           |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Performanța Membrului Superior pentru DMD 2.0 (PUL pt DMD) - Fișa de lucru</b>                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| <b>Brațul preferat (folosit la toate testările):</b> <input type="checkbox"/> Drept <input type="checkbox"/> Stâng                                                                                                                                                             |                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| <b>Extensia cotului ROM: Drept:</b> Stâng: exp.: complet = 0° contractură 10° = -10°                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| <b>Supinație ROM: Drept:</b> <input type="checkbox"/> Complet <input type="checkbox"/> ¾ <input type="checkbox"/> ½ <input type="checkbox"/> ¼ <b>Stâng:</b> <input type="checkbox"/> Complet <input type="checkbox"/> ¾ <input type="checkbox"/> ½ <input type="checkbox"/> ¼ |                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| <b>Itemul de intrare A - începeți cu A pentru identificarea punctului de pornire pentru testele ulterioare. Încercuiți scorul pentru fiecare item. NU INCLUDEȚI ÎN SCORUL TOTAL</b>                                                                                            |                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| Item                                                                                                                                                                                                                                                                           | Descriere                                                                                                                        | 0                            | 1                                                                                                                 | 2                                                                                                             | 3                                                                                              | 4                                                                                                                     | 5                                                                                                                                             | 6                                                                                                             |
| <b>A</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Item de intrare</b>                                                                                                           | Nicio funcție utilă a mâinii | Poate folosi mâna pentru a ține 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 conține o greutate de 200 g la gură.       | Poate ridica paharul de plastic ce conține o greutate de 200 g la gură folosind 1 sau 2 mâini. | Poate ridica simultan ambele brațe (la înălțimea umărului cu sau fără compensare) adică cotul îndoit sau în extensie. | Poate ridica simultan ambele brațe deasupra capului doar prin îndoirea coatelor (scurtând circumferința mișcării/ folosind mușchii accesorii) | Poate abduce simultan ambele brațe, într-un cerc complet, cu coatele extinse, până se ating deasupra capului. |
| <b>Pentru itemul A:</b> Un scor de 3, 4, 5, 6 la itemul A, începeți cu itemul 1 - pe această pagină<br>Un scor de 1, 2, începeți cu itemul 7 de pe pagina 2                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| <b>Nivel înalt: regiunea umărului</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                   |                                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| Item                                                                                                                                                                                                                                                                           | Descriere                                                                                                                        | 0                            | 1                                                                                                                 | 2                                                                                                             | Scor                                                                                           |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |
| <b>1</b><br><b>Scorul de la Itemul de intrare de mai sus</b>                                                                                                                                                                                                                   | <b>Abducția umerilor, ambele brațe deasupra capului</b><br>"Ridică-ți brațele prin lateral deasupra capului - încearcă să menții | Incapabil                    | Poate ridica simultan ambele brațe <b>deasupra capului</b> doar prin flexia coatelor ( <b>cu</b> compensare)      | Poate abduce simultan ambele brațe, într-un cerc complet, cu coatele extinse, până se ating deasupra capului. |                                                                                                |                                                                                                                       |                                                                                                                                               |                                                                                                               |

|   |                                                                                                                             |           |                                                                                                                    |                                                                 |  |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--|
|   | coatele întinse"                                                                                                            |           |                                                                                                                    |                                                                 |  |
| 2 | <b>Ridică ambele brațe la înălțimea umărului (coatele la înălțimea umărului)</b><br>"Ridică-ți brațele la nivelul umerilor" | Incapabil | Poate ridica ambele brațe la înălțimea umărului, fie una câte una, fie cu coatele îndoite ( <b>cu compensare</b> ) | Poate ridica ambele coate la înălțimea umărului fără compensare |  |
| 3 | <b>Flexia umărului la înălțimea umărului (fără greutate)</b><br>"Întinde mâna și atinge mâna mea"                           | Incapabil | Capabil, <b>cu compensare</b>                                                                                      | Capabil, <b>fără compensare</b>                                 |  |
| 4 | <b>Flexia umărului la înălțimea umărului cu o greutate de 500 g</b><br>"Întinde-ți mâna și atinge mâna mea"                 | Incapabil | Capabil sa ridice greutatea de 500 g <b>cu compensare</b>                                                          | Capabil să ridice greutatea de 500 g <b>fără compensare</b>     |  |

#### Anexa Nr. 4

### FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE 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 mutație 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 conține substanța activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și 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 funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 2 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofina, care este necesară pentru funcționarea

adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greață, vărsături. Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

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 primește tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomycină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului.

Spuneți medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței 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 insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- 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 insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția 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 eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni și apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză Duchenne, și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția 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 situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutație non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - așa cum este stipulat în **PROTOCOLUL TERAPEUTIC AL BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE** aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și în **REGULAMENTUL** de organizare și funcționare a Comisiei de Experți a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofie musculară Duchenne din cadrul Programului național de boli rare.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni) medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

**Sunt de acord să respect condițiile de includere în Sub-Programul Național de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea inițierii 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 și 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 poziției nr. 220, cod (M09AX07): DCI  
NUSINERSENUM**

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutații la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

**II. INDICAȚII 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 experiență în tratarea pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii

**A. Pacienți cu AMS Tip I**

**a. Obiectivele tratamentului**

Îmbunătățirea funcției motorii și/sau menținerea funcției motorii precum și ameliorarea funcției respiratorii care implică o îmbunătățire funcțională relevantă (evitarea necesității ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și calității vieții copilului.

**b. Criterii de inițiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existența a cel puțin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienți cu AMS tip Ib sau Ic.

SAU:

- în situația în care pacientul a avut tratament cu nusinersen și acesta a fost întrerupt iar, după 8 luni de la întrerupere, se constată o **înrăutățire semnificativă a funcției motorii asociată** acestei întreruperi obiectivată pe scala HINE2 (pierderea câte unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din scala HINE - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) dar pacientul a rămas eligibil (nu are criterii de excludere și nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) tratamentul poate fi reintrodus.

**B. Pacienți cu AMS Tip II și Tip III**

**a. Obiectivele tratamentului**

Ameliorarea relevantă a funcției motorii și respiratorii care implică îmbunătățirea calității vieții pacienților.

**b. Criterii de inițiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleție homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1
- existența a cel puțin 2 copii a genei SMN2;
- pacienți simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor  $\leq 54$  puncte la măsurarea funcției motorii cu ajutorul Scalei Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

SAU:

- la pacienți 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 criteriile de excludere și nu are criteriile de întrerupere 2, 3, 4) acesta poate fi reintrodus.

**Notă:** Se consideră că pacienții cu un scor HFMSE al funcției motorii peste 54 puncte nu necesită tratament și vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situația în care se constată o scădere  $> 3$  puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

### **C. Pacienți cu AMS presimptomatici:**

#### **a. Obiectivele tratamentului**

Realizarea achizițiilor motorii (susținerea capului, achiziția poziției șezând fără sprijin și a mersului independent), evitarea necesității suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

#### **b. Criterii de inițiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1,
- fără simptome clinice,
- existența a 2 copii sau 3 copii ale genei SMN2,

Notă: pacienții cu 4 copii SMN2 vor fi evaluați la fiecare 3 - 6 luni și tratați la apariția primelor semne clinice

## **V. CRITERII DE EXCLUDERE**

### **A. Pacienți cu AMS Tip I**

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în oricare din următoarele situații:

- pacienți fără confirmare genetică a bolii AMS,
- pacienți cu mai puțin de 2 copii SMN2,
- pacienți cu AMS tip 0,
- pacienți care necesită ventilație asistată invazivă permanentă ( $>16$  h/zi de ventilație continuă în ultimele  $> 21$  zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),
- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante,

- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

### **B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III**

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situații:

- pacienți care necesită ventilație asistată invazivă permanentă (> 16 h/zi de ventilație continuă în ultimele > 21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil),

- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apărea complicații importante,

- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existența unui șunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerată criteriu de excludere.

- boala în stadii foarte avansate cu scor  $\geq 47$  pe scala funcțională Egen care nu au beneficiu clinic și nu ar putea fi stabiliți cu ajutorul tratamentului (pacienți cu activitate funcțională minimă care necesită asistență pentru toate activitățile vieții cotidiene, cu traheostomie etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obținerii unui beneficiu clinic relevant și nu se consideră că ar putea fi stabiliți cu ajutorul tratamentului.

## **VI. TRATAMENT**

### **a. Doze și algoritm de administrare**

Tratamentul cu nusinersen trebuie inițiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluție injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 și 63.

Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 120 de zile.

În situațiile de forță majoră (catastrofe naturale, război, epidemii etc.) sau alte situații excepționale, ținând cont de bunele practici medicale și siguranța pacientului administrarea tratamentului:

- se poate face cu o întârziere de cel mult 7 zile pentru primele patru administrări și 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 inițiere (între dozele 1 - 3), maximum 7 zile (între dozele 3 și 4) și maximum 30 de zile (perioadă între administrări minimă 3 luni) pentru perioada de continuare,

- în situațiile 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 puncție lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecție intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecția nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecție sau inflamație. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluție injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

### **Măsurile speciale:**

- poate fi necesară sedarea, în funcție 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 pacienții cu vârsta mai mică și la pacienții cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +/- culturi.
- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea și administrarea nusinersen conform instrucțiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

**Notă:** Pacienții tratați cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declarației de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie).

## **VII. CRITERII DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE**

### **A. Pacienți cu AMS Tip I**

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1).

#### **1. Date generale:**

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare)/NU

#### **2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă

#### **3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă complete,
- teste de coagulare: INR, TTPa,
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinuria,
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă.

#### **4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului**

##### **a. Evaluarea funcției musculare:**

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2)
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2 (Anexa 2)

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

##### **b. Evaluarea funcției respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

#### **c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă,
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - Nu/Da (de câte ori),
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori).

#### **B. Pacienți cu AMS tip II sau III**

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienții vor fi monitorizați pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1).

##### **1. Date generale:**

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare)/NU

##### **2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă

##### **3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactivă

##### **4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului**

###### **a. Evaluarea funcției musculare:**

- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)

Secțiunea 2 (Anexa 2)

- numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT) (Anexa 2)

- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită (Anexa 2)

- numărul de puncte aferente Scalei Funcționale Motorii Hammersmith Extinse (HFMSE) (Anexa 2)

###### **b. Evaluarea funcției respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC și FEV1

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

**C. Pacienți cu AMS presimptomatici**

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fișa Inițială și Fișa de follow-up (Anexa 1)

**1. Date generale:**

- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- examen clinic general și neurologic

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da/nu
- ventilație asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv/non-invaziv
- ventilație mecanică: Da/Nu

Notă: date important de menționat în evoluția pacientului, în cazul în care acesta devine simptomatic.

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcției renale: creatinină, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului**

**a. Evaluarea funcției musculare:**

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu) (Anexa 2);

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2 (Anexa 2)

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (Anexa 2)

**b. Evaluarea funcției respiratorii**

- suport ventilator: da/nu
- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

**VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI.**

**A. Pacienți 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 viața pacientului;
- 3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.
- 4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră)

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrace consimțământul

6) Înainte de administrarea celei de a VI-a doze (doza de la 10 luni de la inițierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situațiile următoare:

**a. apare o scădere a funcției motorii** (măsurată cu Scala HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (> 16 h/zi ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

Notă: Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către profesioniști în sănătate cu experiență în utilizarea lor (medici, kinetoterapeuți).

**b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcției motorii** (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secțiunea 2). La aceștia se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătățire a scorului pe Scala HINE secțiunea 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 înrăutățire 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 - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului. În cazul ameliorării, se continuă tratamentul și 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 funcției motorii față de evaluarea anterioară.

## **B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

- 1) Nu se produce o îmbunătățire de cel puțin  $\geq 3$  puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare

suplimentar, dacă nu apare o creștere cu > 2 puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcție de rezultatele obținute după încă o nouă administrare și o nouă evaluare la 4 luni.

3) După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare parțială față de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.

4) După 2 ani de la inițierea tratamentului nu se obține niciun progres funcțional. În cazul în care apare o înrăutățire semnificativă a situației 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 funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (> 16 h/zi ventilație continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența 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 viața pacientului;

8) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.

9) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră);

10) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrace consimțământul.

### **C. Pacienții cu AMS presimptomatici**

1) Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

2) Riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;

3) Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului;

4) Lipsa complianței la tratament prin neprezentarea la administrarea tratamentului în zilele programate, cu o întârziere de mai mult de 7 zile pentru primele trei administrări și mai mult de 30 de zile începând cu a 4-a administrare (pentru situațiile de forță majoră);

5) Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrace consimțământul.

## **IX. PRESCRIPTORI**

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialitățile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.

Injectarea intratecală se va face de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea punctărilor lombare.

## FIȘA EVALUARE ÎNȚIALĂ AMIOTROFIE SPINALĂ

**Data:**

**Nume:**

**Prenume:**

**CNP:**

**Tip AMS:**

### 1. Date generale:

**Data apariției simptomelor:**

**Data diagnosticului:**

**Diagnostic genetic:**

- deleție homozigotă/mutație heterozigotă compusă gena SMN1

- număr copii SMN2

**Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:**

**Date antropometrice:** G =

L =

IMC =

Temperatura:

FR:

AV:

TA:

**Curbele de creștere (WHO)**

- ascendentă/staționară/descendentă

**Respirație paradoxală:**

- DA/NU

**Scolioză**

- DA/UN

- unghi Cobb:

**Intervenție chirurgicală pentru scolioză:**

- DA/NU

- DATA

- INSTITUȚIA

**Retracții musculare:**

- DA/NU

- Localizare

### 2. Date despre îngrijirile de suport:

**Modul de alimentație:**

- oral

- sondă nasogastrică

- gastrostomă

**Fizioterapie respiratorie:**

- DA/NU

**Kinetoterapie**

- DA/NU

- Nr. zile/săptămână

**Dispozitive ortotice**

- Da/nu

- Descriere

**Utilizare cough-assist:**

- DA/NU

**Ventilație asistată:**

- DA/NU

- cu caracter non-invaziv/invaziv

- diurnă/nocturnă

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă completă

- teste de coagulare: INR, TTPa

- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubină

- teste ale funcției renale: creatinină, uree, proteinurie

- ASTRUP

- proteina C reactivă

**4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului****a. Evaluarea funcției musculare:**

• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat 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)

Secțiunea 2

• numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)

• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Funcțional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

• numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiunea a 2-a (EK 2)

• distanța obținută în metri la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT)

• numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - Upper Limb

Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcției respiratorii**

• numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:

• spirometria (> 4 ani):

- FVC:

- FEV1:

**c . Alte criterii:**

• numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:

• necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

• necesitatea internărilor pentru alte motive în ultimele 3 luni: NU/DA (de câte ori)

**FIȘA EVALUARE FOLLOW-UP  
AMIOTROFIE SPINALĂ**

**Data:**

**Nume**

**Prenume**

**CNP:**

**Tip AMS:**

**Număr injectare:**

**Reacții adverse:**

- DA/NU

- Descriere

**1. Date generale:**

**Data apariției simptomelor:**

**Data diagnosticului:**

**Status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății:**

**Date antropometrice:** G =

L =

IMC =

Temperatura:

FR:

AV:

TA:

**Curbele de creștere (WHO)**

- ascendentă/staționară/descendentă

**Respirație paradoxală:**

- DA/NU

**Scolioză**

- DA/UN

- unghi Cobb:

**Intervenție chirurgicală pentru scolioză:**

- DA/NU

- DATA

- INSTITUȚIA

**Retracții musculare:**

- DA/NU

- Localizare

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

**Modul de alimentație:**

- oral

- sondă nasogastrică

- gastrostomă

**Fizioterapie respiratorie:**

- DA/NU

**Kinetoterapie**

- DA/NU

- Nr. zile/săptămână

**Dispozitive ortotice**

- Da/nu

- Descriere

**Utilizare cough-assist:**

- DA/NU

**Ventilație asistată:**

- DA/NU



- cu caracter non-invaziv/invaziv
- diurnă/nocturnă

### 3. Teste de laborator:

- Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului

- hemoleucogramă complete
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubină
- teste ale funcției renale: creatinină, uree, proteinurie
- ASTRUP
- proteina C reactivă

### 4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

#### a. Evaluarea funcției musculare:

• Criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat 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)

Secțiunea 2

• numărul de puncte aferente scalei Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)

• numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Funcțional Motor Scale - Expanded (HFMSE)

- numărul de puncte aferente scalei Clasificării Egen Versiunea a 2-a (EK 2)
- distanța obținută în metri la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - Upper Limb

Module (RULM), versiunea revizuită.

#### b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator:
- spirometria (> 4 ani):
- FVC:
- FEV1

#### c . Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 3 luni:
- necesitatea internărilor pentru infecții 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<br>(vârstă - an, lună) | Niciodată | Da, dar a pierdut-o<br>(vârstă - an, lună) |
|---------------|-------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------|
| Susține capul |                                           |           |                                            |

|                                   |  |  |  |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Se rostogolește                   |  |  |  |
| Stă în șezut independent          |  |  |  |
| Se târăște                        |  |  |  |
| Menține ortostatismul cu ajutor   |  |  |  |
| Menține ortostatismul independent |  |  |  |
| Merge cu ajutor                   |  |  |  |
| Merge independent                 |  |  |  |

### SCALA CHOP INTEND

Nume:

RM:

Data examinării:

Data nașterii:

SHR/zi \_\_\_\_ SHR fără BIPAP la testare \_\_\_\_

Diagnostic:

Vârsta gestațională:

Timpul de la ultima masă:

Ora examinării:

Starea de sănătate actuală: IACRS ☐ Sonda nazogastrică ☐ BIPAP ☐

| Punct                                                    | Poziție        | Procedura de testare                                                                                        | Răspuns evaluat                                                                                                  |          | Scor                                        |                                            |
|----------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>1</b><br>Mișcarea spontană (extremitate a superioară) | Decubit dorsal | Observat pe parcursul testului<br>Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obține răspunsul | Mișcarea antigravitațională a umărului (coatele desprinse de suprafața de contact)                               | <b>4</b> | <b>Stg.</b><br><br><b>Dr.</b><br><br>Stare: | Partea cea mai bună:<br><br><br><br>Stare: |
|                                                          |                |                                                                                                             | Mișcare antigravitațională activă (mâna și antebrațul desprinse de suprafața de contact)                         | <b>3</b> |                                             |                                            |
|                                                          |                |                                                                                                             | Mișcarea articulației pumnului                                                                                   | <b>2</b> |                                             |                                            |
|                                                          |                |                                                                                                             | Mișcarea degetelor                                                                                               | <b>1</b> |                                             |                                            |
|                                                          |                |                                                                                                             | Nici o mișcare a membrelor                                                                                       | <b>0</b> |                                             |                                            |
| <b>2</b><br>Mișcarea spontană (extremitate a inferioară) | Decubit dorsal | Observat pe parcursul testului<br>Poate elibera membrul sau poate stimula copilul pentru a obține răspunsul | Mișcarea antigravitațională a șoldului (picioarele și genunchii desprinși de suprafața de contact)               | <b>4</b> | <b>Stg.</b><br><br><b>Dr.</b><br><br>Stare: | Partea cea mai bună:<br><br><br><br>Stare: |
|                                                          |                |                                                                                                             | Mișcarea antigravitațională de adducție a șoldului/rotație internă (genunchii desprinși de suprafața de contact) | <b>3</b> |                                             |                                            |
|                                                          |                |                                                                                                             | Mișcare activă a genunchilor cu eliminarea gravitației                                                           | <b>2</b> |                                             |                                            |
|                                                          |                |                                                                                                             | Mișcarea gleznelor                                                                                               | <b>1</b> |                                             |                                            |
|                                                          |                |                                                                                                             | Nici o mișcare a membrelor                                                                                       | <b>0</b> |                                             |                                            |
| <b>3</b><br>Strângerea cu mâna                           | Decubit dorsal | Forța de strângere: puneți degetul în palmă și ridicați până                                                | Menține strângerea cu mâna, cu umărul desprins de pat                                                            | <b>4</b> | <b>Stg.</b>                                 | Partea cea mai bună:                       |
|                                                          |                |                                                                                                             | Menține strângerea, cu cotul desprins de pat (umerii pe suprafață)                                               | <b>3</b> |                                             |                                            |

|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                            |   |                                  |                      |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------|----------------------|
|                                                             |                                                                      | când umărul se desprinde de pe suprafață; observați când copilul slăbește strângerea. Puteți folosi jucării cu diametru asemănător pentru copii mai mari.                                                                               | Menține strângerea, cu antebrațul desprins de pe suprafață (cotul susținut pe suprafață)                   | 2 | <b>Dr.</b>                       | Stare:               |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Menține strângerea doar fără tracțiune                                                                     | 1 |                                  |                      |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Nu poate menține strângerea                                                                                | 0 |                                  |                      |
| <b>4</b><br>Capul în poziție mediană cu stimulare vizuală*) | Decubit dorsal, capul pe linie mediană                               | Stimularea vizuală este oferită cu ajutorul unei jucării. Dacă capul este menținut pe linie mediană timp de 5 secunde: Poziționați capul în rotație maximă și aplicați stimulul vizual pentru a încuraja întoarcerea capului pe median. | Revine de la rotația maximă pe linie mediană.                                                              | 4 | <b>Stg &gt; Dr. Dr &gt; Stg.</b> | Partea cea mai bună: |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Întoarce capul parțial până la linia mediană                                                               | 3 |                                  | Stare:               |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Menține poziția mediană pentru 5 sec. sau mai mult                                                         | 2 |                                  |                      |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Menține poziția mediană mai puțin de 5 secunde                                                             | 1 |                                  |                      |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Capul cade în lateral, nu încearcă să revină pe median.                                                    | 0 |                                  |                      |
| <b>5</b><br>Adductorii șoldului                             | Decubit dorsal, fără scutec                                          | Coapsele flectate și aduse. Picioarele depărtate la nivelul șoldurilor, coapsele paralele, genunchii ușor depărtați.                                                                                                                    | Menține genunchii desprinși de pe suprafața patului > 5 sec sau ridică picioarele de pe suprafață.         | 4 | <b>Stg. Dr.</b>                  | Partea cea mai bună: |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Menține genunchii desprinși de pe suprafața patului între 1 - 5 sec.                                       | 2 |                                  | Stare:               |
|                                                             |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                         | Nicio încercare de a menține genunchii desprinși de pe suprafață                                           | 0 |                                  |                      |
| <b>6</b><br>Rotirea: provocată de la                        | Decubit dorsal (brațele lateral), mențineți partea testată deasupra, | 1. Apucați partea inferioară a coapsei copilului,                                                                                                                                                                                       | Când este aplicată tracțiunea la sfârșitul manevrei, se rotește pe burtă cu redresarea laterală a capului. | 4 | <b>La Stg.</b>                   | Partea cea mai bună: |

|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                               |   |                |                      |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|----------------------|
| picioare*)                                                | roțiți dinspre partea testată.                                                                         | flectați șoldul și genunchiul și aduceți peste linia mediană, aducând pelvisul vertical, mențineți tracțiunea și opriți-vă în această poziție. 2. Dacă copilul se rostogolește, aplicați tracțiune pe diagonală la 45° și opriți-vă pentru a permite copilului să încerce să deroteze corpul. | Se rotește lateral până pe burtă fără redresarea laterală a capului, eliberând brațul încărcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea.                    | 3 | <b>La Dr.</b>  | Stare:               |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Pelvisul, trunchiul și brațul se ridică de pe suprafață, capul se rotește spre lateral, brațul vine în fața corpului                                          | 2 |                |                      |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Pelvisul, trunchiul și brațul se ridică de pe suprafață, capul se întoarce lateral. Brațul rămâne în spatele trunchiului                                      | 1 |                |                      |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Pelvisul este ridicat pasiv de pe suprafața de sprijin                                                                                                        | 0 |                |                      |
| 7<br>Rotirea: provocată de la brațe*)                     | Decubit dorsal (brațele lateral), mențineți partea testată deasupra, roțiți dinspre partea testată.    | 1. Țineți copilul de cot, mișcați-l spre umărul opus, mențineți tracțiunea asupra membrului și opriți-vă cu umerii vertical, permiteți copilului să deroteze. 2. Dacă pelvisul ajunge la vertical, continuați să aplicați tracțiune.                                                          | Se rotește pe burtă cu redresarea laterală a capului.                                                                                                         | 4 | <b>La Stg.</b> | Partea cea mai bună: |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Se rotește lateral până pe burtă fără redresarea laterală a capului; trebuie să elibereze complet brațul încărcat de greutate pentru a finaliza rostogolirea. | 3 |                |                      |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Se rotește spre lateral, piciorul vine în adducție, aducând pelvisul vertical.                                                                                | 2 |                |                      |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Capul se întoarce spre lateral, umărul și trunchiul se ridică de pe suprafața de sprijin.                                                                     | 1 |                |                      |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Capul se întoarce spre lateral; corpul rămâne moale sau umărul se ridică pasiv.                                                                               | 0 |                |                      |
| 8<br>Flexia umărului și a cotului și abducția orizontală. | Decubit lateral, brațul de sus sprijinit pe corp, extensie umăr și flexie cot de 30° (fixați brațul de | Prezentați rapid o jucărie la lungimea brațului în dreptul umărului (se                                                                                                                                                                                                                       | Ridică mâna de pe suprafață cu mișcarea antigravitațională a brațului                                                                                         | 4 | <b>Stg.</b>    | Partea cea mai bună: |
|                                                           |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Capabil să flecteze umărul la 45°, fără mișcare antigravitațională a brațului.                                                                                | 3 |                |                      |

|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       |                                                                                       |   |      |                                    |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---|------|------------------------------------|
|                                                 | jos dacă e necesar)                                                                                                                                            | aplică stimularea și se observă mișcarea spontană)                                                                                    | Flexează cotul după ce brațul cade de pe corp.                                        | 2 | Dr.  | Stare:                             |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Capabil să ridice brațul de pe corp.                                                  | 1 |      |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Nicio încercare                                                                       | 0 |      |                                    |
| 9<br>Flexia umărului și a cotului               | Șezând în poală sau pe o suprafață, cu sprijin la cap și trunchi (20° reclinație)                                                                              | Oferiți stimulul pe linie mediană și la nivelul umărului, la lungimea brațului (se aplică stimularea și se observă mișcarea spontană) | Abduce sau flexează umărul la 60°                                                     | 4 | Stg. | Partea cea mai bună:<br><br>Stare: |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Abduce sau flexează umărul la 30°                                                     | 3 |      |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Orice flexie sau abducție a umărului                                                  | 2 | Dr.  |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Flexează doar cotul                                                                   | 1 |      |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Nici o încercare de a ridica brațul                                                   | 0 |      |                                    |
| 10<br>Extensia genunchiului                     | Șezând în poală sau la marginea suprafeței, cu sprijin la cap și trunchi (20° reclinație), coapsele paralele cu solul                                          | Gâdilați suprafața plantară a piciorului sau ciupiți ușor 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<br>Flexia șoldului și dorsiflexia piciorului | Tineți copilul sprij. de corpul dvs cu picioarele libere, cu fața spre exterior. Susțineți copilul la niv. abdomen, cu capul așezat între brațul dvs și torace | Strângeți piciorul sau ciupiți ușor degetul mare                                                                                      | Flexia șoldului sau genunchiului > 30°                                                | 4 | Stg. |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Orice flexie de șold sau genunchi                                                     | 3 |      |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Doar dorsiflexia gleznei                                                              | 2 | Dr   |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Nicio mișcare active a șoldului, genunchiului sau gleznei                             | 0 |      |                                    |
| 12<br>Controlul capului*)                       | Șezând cu sprijin la umeri și trunchiul drept                                                                                                                  | Puneți copilul în șezând rotund cu capul drept și suport dat la nivelul umerilor (în față și în spate) (puteți                        | Ridică capul vertical din flexie și îl întoarce stg-dr                                | 4 |      |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Mentține capul drept >15 sec (oscilații cap = scor 2)                                 | 3 |      |                                    |
|                                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                       | Mentține capul pe median > 5 sec cu capul înclinat până la 30° în flexie sau extensie | 2 |      |                                    |

|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                     |   |             |  |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------|--|
|                                                           |                                                                                     | amâna scorul 1 și 4 până la finalul testului)                                                                                                                             | Ridică sau rotește capul activ, din flexie, de 2 ori în 15 sec (nu luați în considerare dacă mișcarea se face o dată cu respirația) | 1 |             |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Niciun răspuns, capul atârână.                                                                                                      | 0 |             |  |
| <b>13</b><br>Flexia<br>cotului.<br>Eval. cu<br>item 14    | Decubit dorsal                                                                      | Răspunsul la tracțiune: trageți copilul în șezând cu extensia brațelor la un unghi de 45°, până în punctul în care capul aproape se ridică de pe suprafață                | Flexează cotul                                                                                                                      | 4 | <b>Stg.</b> |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Contracție vizibilă a bicepsului, fără flexia cotului                                                                               | 2 |             |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Nici o contracție vizibilă                                                                                                          | 0 | <b>Dr</b>   |  |
| <b>14</b><br>Flexia<br>gâtului.<br>Evaluati cu<br>item 13 | Decubit dorsal                                                                      | Răspunsul la tracțiune: țineți în poziție mediană articulația pumnului, la nivel proximal, umărul la 45°, până în punctul în care capul aproape se ridică de pe suprafață | Ridică capul de pe pat                                                                                                              | 4 |             |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Contracția vizibilă a mușchiului SCM                                                                                                | 2 |             |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Nicio contracție musculară                                                                                                          | 0 |             |  |
| <b>15</b><br>Extensia<br>capului/<br>gâtului<br>(Landau)  | Suspensie ventrală: cu fața în jos, ținut cu o mână la nivelul abdomenului superior | Stimulați de-a lungul coloanei vertebrale, de la gât până la sacru. Când axul coronal al capului e paralel cu suprafața patului = 0° (orizontal)                          | Extinde capul în plan orizontal sau deasupra                                                                                        | 4 |             |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Extinde capul parțial, dar nu în plan orizontal                                                                                     | 2 |             |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Nu face extensia capului                                                                                                            | 0 |             |  |
| <b>16</b><br>Incurbarea<br>spinal<br>(Galant)             | Suspensie ventrală: cu fața în jos, ținut cu o mână la nivelul                      | Stimulați paravertebrali toracolombari pe dreapta și                                                                                                                      | Mișcă pelvisul către partea stimulată                                                                                               | 4 | <b>Stg.</b> |  |
|                                                           |                                                                                     |                                                                                                                                                                           | Contracții musculare paravertebrale vizibile                                                                                        | 2 |             |  |

|                                                                                                            |                      |                                                                                                                                                                         |                 |          |           |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|-----------|--|
|                                                                                                            | abdomenului superior | apoi pe stânga sau gâdilați abdomenul sau piciorul sau înclinați copilul cu includerea reflexului Galant. Pentru copii de peste 10 kg genunchii și capul pot fi atinse. | Nici un răspuns | <b>0</b> | <b>Dr</b> |  |
| <b>Scor total, cel mai bun scor înregistrat pe fiecare parte pentru fiecare item (maxim 64 de puncte):</b> |                      |                                                                                                                                                                         |                 |          |           |  |

\*) 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. ☐ Mișcarea de adducție a șoldului Stg. ☐ Dr. ☐ Contractură BIT

(Notați dacă piciorul nu se poate roti și aduce pentru a atinge suprafața în poziție de decubit dorsal)

Stg. ☐ Dr. ☐ Elongarea umărului

Stg. ☐ Dr. ☐ Flexia cotului

Stg. ☐ Dr. ☐ Rotația 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 ușor

Starea 3 Somnoros sau semi-adormit

Starea 4 Alert, cu privirea vie

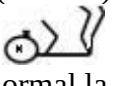
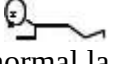
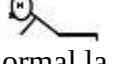
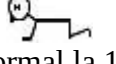
Starea 5 Ochii deschiși, activ

Starea 6 Plâns

## HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION

### (HINE) - SECȚIUNEA 2 - ETAPELE MOTORII

|                          | <b>0</b>                                                    | <b>1</b>                      | <b>2</b>                                                   | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>SCOR</b> |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------|----------|----------|-------------|
| <b>Controlul capului</b> | Incapabil să mențină capul în poziție verticală (normal < 3 | Balansează (normal la 4 luni) | Tot timpul menținut în poziție vertical (normal la 5 luni) |          |          |             |

|                                                               |                          |                                                                                                                                   |                                                                                                                                      |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                               | luni)                    |                                                                                                                                   |                                                                                                                                      |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                 |  |
| <b>Șezând</b>                                                 | Nu poate sta în șezând   | Stă cu sprijin la șold<br><br>(normal la 4 luni) | Se sprijină<br><br>(normal la 6 luni)               | Stă stabil<br><br>(normal la 7 - 8 luni)            | Pivotează (se rotește)<br><br>(normal la 9 luni)             |  |
| <b>Prinderea voluntară</b>                                    | Nu prinde                | Folosește toată mâna                                                                                                              | Index și police, dar cu prindere imatură                                                                                             | Prinderea pensă                                                                                                                        |                                                                                                                                                 |  |
| <b>Abilitatea de a lovi cu picioarele (în decubit dorsal)</b> | Nu lovește cu picioarele | Lovește orizontal fără a ridica picioarele                                                                                        | Lovește în sus (vertical)<br><br>(normal la 6 luni) | Atinge piciorul<br><br>(normal la 4 - 5 luni)       | Atinge degetele de la picioare<br><br>(normal la 5 - 6 luni) |  |
| <b>Rostogolire</b>                                            | Nu se rostogolește       | Se rostogolește pe o parte<br>(normal la 4 luni)                                                                                  | De pe burtă pe spate<br>(normal la 6 luni)                                                                                           | De pe spate pe burtă<br>(normal la 6 luni)                                                                                             |                                                                                                                                                 |  |
| <b>Târâre</b>                                                 | Nu ridică capul          | Pe coate<br><br>(normal la 3 luni)             | Pe mâna întinsă<br><br>(normal la 4 luni)         | Târâre plată pe abdomen<br><br>(normal la 8 luni) | Târâre pe mâini și genunchi<br><br>(normal la 10 luni)     |  |
| <b>Ortostatism</b>                                            | Nu își susține greutatea | Susține greutatea<br>(normal la 4 luni)                                                                                           | Stă cu sprijin<br>(normal la 7 luni)                                                                                                 | Stă fără sprijin<br>(normal la 12 lu (Notă G&G: lipsă text))                                                                           |                                                                                                                                                 |  |
| <b>Mers</b>                                                   |                          | Țopăie/sare<br><br>(normal la 6 luni)                                                                                             | Merge lateral (merge ținându-se)<br><br>(normal la 12 luni)                                                                          | Merge independent<br><br>(normal la 15 lu (Notă G&G: lipsă text))                                                                      |                                                                                                                                                 |  |

Scor total: ...../26

### SCALA HAMMERSMITH EXTINSA (HFMSE)



Nume:  
 Data nașterii:  
 Data evaluării:  
 Timpul pt. completarea testului:  
 Data chirurgiei spinale:  
 Evaluator:

Încercuiți cel mai mare nivel de mobilitate independentă

LDC = limitat de contracture

Nici unul - Se rotește - Se târăște pe fese - Se târăște/Merge în patru labe - Merge cu cârje/cadru/cadru cu roți  
 OGGP/OGP - Merge independent

Comentariu:.....

| Test                                                                                                                                                                  | Instrucțiuni                                                                                                                                              | 2                                                                                                           | 1                                                                                                          | 0                                                                                                                                  | L<br>D<br>C |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>1. Poziția șezândă pe suport/scaun.</b><br>Poate fi la marginea suportului sau pe suport/podea.<br>Notați cel mai bun rezultat                                     | a. Poți sta în șezut pe masa de tratament/scaun, fără să te sprijini pe mâini, până număr la 3?<br>(Fără sprijin la spate/labele picioarelor +/- sprijin) | Poate sta în șezut fără a se sprijini pe mâini 3 secunde sau peste                                          | Are nevoie să se sprijine pe o mână pentru a-și menține echilibrul timp de 3 secunde                       | Are nevoie să se sprijine pe ambele mâini pentru a-și menține echilibrul<br>Nu poate sta în șezut                                  |             |
| <b>2. Poziție șezândă cu picioarele întinse</b><br>Picioarele întinse = genunchii pot fi flexați, rotulele îndreptate în sus, gleznela depărtate la < 10 cm între ele | Poți sta în șezut pe podea/masa de tratament, fără să te sprijini pe mâini, cu picioarele drepte, până număr la 3?                                        | Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte fără a se sprijini pe mâini timp de 3 secunde | Poate să șadă pe podea/masa de tratament cu picioarele drepte sprijinindu-se într-o mână timp de 3 secunde | Poate să șadă cu picioarele întinse sprijinindu-se pe ambele mâini timp de 3 secunde<br>Sau nu poate să șadă cu picioarele întinse |             |
| <b>3. O mână pe cap în poziție șezândă</b>                                                                                                                            | Poți duce o mână pe cap fără să îți îndoii gâtul?                                                                                                         | Poate să ducă o mână pe cap.<br>Capul și trunchiul                                                          | Poate duce mâna pe cap doar dacă își flexează capul                                                        | Nu-și poate duce mâna la cap nici dacă folosește                                                                                   |             |

|                                                                                                                |                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                                                      |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|
| Măinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor                                                   |                                                                                    | rămân stabile                                                                                       |                                                                                                                                                                     | mișcări ale capul și trunchiului                     |  |
| <b>4. Două mâini pe cap în poziție șezândă</b><br>Măinile trebuie să atingă capul deasupra nivelului urechilor | Poți duce ambele mâini pe cap în același timp fără să-ți îndoi gâtul?              | Poate pune ambele mâini pe cap, brațele nu ating părțile laterale. Capul și trunchiul rămân stabile | Poate pune mâinile pe cap, dar numai prin flexie a capului sau prin înclinare laterală sau prin mișcarea de cățărare a mâinilor în sus sau prin punerea lor pe rând | Nu poate pune ambele mâini pe cap                    |  |
| <b>5. Rotire din decubit dorsal în decubit lateral</b>                                                         | Te poți roti pe o parte în ambele direcții?<br>Încearcă să nu-ți folosești mâinile | Poate să facă o jumătate de rotire din decubit dorsal în ambele părți                               | 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 |  |
| <b>6. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre dreapta</b>                                            | Te poți roti de pe burtă pe spate în ambele direcții?                              | Se întoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre dreapta                             | Se întoarce în poziție de decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage                                                                             | Nu se poate întoarce în decubit dorsal               |  |
| <b>7. Rotire din decubit ventral în decubit dorsal spre stânga</b>                                             |                                                                                    | Se întoarce în poziție de decubit dorsal cu brațele libere spre stânga                              | Se întoarce în decubit dorsal folosindu-și brațele pentru a se împinge/trage                                                                                        | Nu se poate întoarce în decubit dorsal               |  |
| <b>8. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre dreapta</b>                                            | Te poți roti de pe spate pe față în ambele direcții?                               | Se întoarce în poziție de decubit ventral cu brațele libere spre dreapta                            | Se întoarce în poziție de decubit ventral împingând/trăgându-se în brațe                                                                                            | Nu se poate întoarce în decubit ventral              |  |
| <b>9. Rotire din decubit dorsal în decubit ventral spre stânga</b>                                             |                                                                                    | Se întoarce în poziție de decubit ventral cu brațele libere spre stânga                             | Se întoarce în poziție de decubit ventral împingând/trăgându-se în brațe                                                                                            | Nu se poate întoarce în decubit ventral              |  |
| <b>10. Din poziție șezândă în</b>                                                                              | Te poți întinde în mod controlat din                                               | Se poate întinde în culcat în mod                                                                   | Se poate întinde prin cădere în față                                                                                                                                | Nu poate sau cade                                    |  |

|                                                     |                                                                                                        |                                                                                                                                     |                                                                                                         |                             |  |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--|
| <b>poziție întinsă</b>                              | poziție șezândă?                                                                                       | controlat, prin lateral sau folosindu-se de haine                                                                                   | și rotire către lateral                                                                                 |                             |  |
| <b>11. Sprijinire pe antebrate</b>                  | Te poți sprijini pe antebrate și să rămâi așa până număr la 3?                                         | Poate să se sprijine pe coate, cu capul ridicat, timp de 3 secunde                                                                  | Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde                                                     | Nu poate                    |  |
| <b>12. Ridicarea capului din decubit ventral</b>    | Îți poți ridica capul, ținând brațele în lateral, până număr la 3?                                     | Poate să-și ridice capul în decubit ventral, cu brațele jos pe lângă corp, timp de 3 secunde                                        | Își ridică capul cu brațele poziționate înainte, timp de 3 secunde                                      | Nu poate                    |  |
| <b>13. Sprijinire pe brațele întinse</b>            | Te poți sprijini cu brațele întinse până număr la 3?                                                   | Poate să sprijine pe brațele întinse, cu capul ridicat, timp de 3 secunde                                                           | Poate să sprijine pe brațele întinse, dacă este poziționat, timp de 3 secunde                           | Nu poate                    |  |
| <b>14. De la poziția întinsă în poziția șezândă</b> | Poți trece din poziția întinsă în poziția șezândă fără să te răsucești pe burtă?                       | Poate, cu redresare prin lateral                                                                                                    | Se întoarce în decubit ventral sau către podea                                                          | Nu poate                    |  |
| <b>15. Statul în patru labe</b>                     | Te poți așeza pe mâini și genunchi cu capul sus și să stai așa până număr la 3?                        | Poate sta în patru labe - capul sus timp de 3 secunde                                                                               | Menține poziția când este așezat, timp de 3 secunde                                                     | Nu poate                    |  |
| <b>16. Deplasare în patru labe</b>                  | Te poți deplasa în față în patru labe?                                                                 | Poate să se deplaseze în patru labe în față - mișcă toate cele patru membre de două sau mai multe ori                               | Mișcă toate cele patru membre o singură dată                                                            | Nu poate                    |  |
| <b>17. Ridicarea capului din decubit dorsal</b>     | Îți poți ridica capul și să te uiți la degetele de la picioare cu brațele încrucișate până număr la 3? | În decubit dorsal, capul trebuie să se ridice pe linia mediană. Bărbia se deplasează către piept. Menține poziția timp de 3 secunde | Capul este ridicat, dar prin flexie laterală sau fără flexia gâtului. Menține poziția timp de 3 secunde | Nu poate                    |  |
| <b>18. Poziția în picioare cu</b>                   | Poți sta în picioare                                                                                   | Poate sta în picioare                                                                                                               | Poate sta în picioare cu sprijin                                                                        | Poate sta sprijinindu-se pe |  |

|                                                                                   |                                                                                                                                                  |                                                                                                             |                                                                                               |                                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>sprijin</b>                                                                    | sprijinindu-te cu o mână până număr la 3?                                                                                                        | sprijinindu-se cu o mână timp de 3 secunde                                                                  | minim la nivelul trunchiului (nu al șoldului) timp de 3 secunde                               | mână, având nevoie și de sprijin suplimentar la nivel genunchiului/șoldului, timp de 3 secunde<br>Sau nu poate |  |
| <b>19. Poziția în picioare fără sprijin</b>                                       | Poți 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 puțin de 3 secunde)<br>Sau nu poate                                       |  |
| <b>20. Pășire</b>                                                                 | Poți merge fără niciun ajutor sau aparat de susținere? Arată-mi!                                                                                 | Poate face peste 4 pași fără ajutor                                                                         | Poate face 2 - 4 pași fără ajutor                                                             | Nu poate                                                                                                       |  |
| <b>21. Flexia șoldului drept în decubit dorsal</b>                                | Îți poți aduce genunchiul drept la piept?                                                                                                        | Se obține flexia completă a șoldului                                                                        | Inițiază flexia șoldului drept și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil) | Nu poate                                                                                                       |  |
| <b>22. Flexia șoldului stâng în decubit dorsal</b>                                | Îți poți aduce genunchiul stâng la piept?                                                                                                        | Se obține flexia completă a șoldului                                                                        | Inițiază flexia șoldului stâng și a genunchiului (peste 10% din rangul de mișcare disponibil) | Nu poate                                                                                                       |  |
| <b>23. Din poziție înaltă pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul drept</b> | Îți poți ridica genunchiul stâng astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele, și să rămâi așa până număr la 10? | Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10 secunde | Menține standul pe un genunchi, sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde                  | Nu poate                                                                                                       |  |
| <b>24. Din poziție înaltă pe genunchi, în poziția de stat pe genunchiul stâng</b> | Îți poți ridica genunchiul drept astfel încât laba piciorului să stea lipită de sol, fără a-ți folosi brațele,                                   | Utilizează brațele pentru tranziție, brațele sunt libere cât stă într-un singur genunchi timp de 10         | Menține standul pe un genunchi sprijinindu-se pe un braț timp de 10 secunde                   | Nu poate                                                                                                       |  |

|                                                                                              |                                                                                                                      |                                                                                                |                                                                                         |                                                |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--|
|                                                                                              | și să rămâi așa până număr la 10?                                                                                    | secunde                                                                                        |                                                                                         |                                                |  |
| <b>25. Din poziție înaltă pe genunchi, în poziția în picioare, pornind cu piciorul stâng</b> | Te poți ridica în această poziție, pornind cu piciorul stâng, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație | Poate, fără ajutorul brațelor                                                                  | Poate transfera greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe) | Nu poate                                       |  |
| <b>26. Din poziție înaltă pe genunchi în poziția în picioare, pornind cu piciorul drept</b>  | Te poți ridica în această poziție, pornind cu piciorul drept, fără a te folosi de mâini? Poate necesita demonstrație | Poate, fără ajutorul brațelor                                                                  | Poate îndepărta greutatea de la nivelul ambilor genunchi (cu sau fără sprijin în brațe) | Nu poate                                       |  |
| <b>27. Din poziția în picioare în poziția șezândă</b>                                        | Te poți așeza pe podea, în mod controlat? Încearcă să nu-ți folosești brațele!                                       | Poate să se așeze fără a folosi brațele și fără a se prăbuși                                   | Se așază pe podea dar își folosește brațele sau se prăbușește                           | Nu poate                                       |  |
| <b>28. Ghemuire</b>                                                                          | Te poți ghemui? Imaginează-ți că te așezi pe un scaun foarte jos                                                     | Efectuează ghemuirea fără ajutorul brațelor (flexează șoldurile și genunchii la cel puțin 90°) | Inițiază ghemuirea (peste 10%), folosește sprijinul pe brațe                            | Nu poate iniția                                |  |
| <b>29. Salt în față 30 cm</b>                                                                | Poți sări cât mai mult, cu ambele picioare, de la această linie până la cealaltă?                                    | Sare cel puțin 30 cm, cu ambele picioare simultan                                              | Sare între 5 și 27,5 cm, cu ambele picioare simultan                                    | Nu poate sări cu ambele picioare simultan.     |  |
| <b>30. Urcarea treptelor folosind balustrada</b>                                             | Poți urca pe trepte? Te poți folosi de o balustradă                                                                  | Urcă 4 trepte folosind balustrada și pășind alternativ                                         | Urcă 2 - 4 trepte, folosind o balustradă, în orice mod de a pași                        | Nu poate urca 2 trepte folosind o balustradă   |  |
| <b>31. Coborârea treptelor folosind</b>                                                      | Poți coborî pe trepte? Te poți folosi de o                                                                           | Coboară 4 trepte folosind balustrada și                                                        | Coboară 2 - 4 trepte, folosind o balustradă, în                                         | Nu poate coborî 2 trepte folosind o balustradă |  |

|                                                         |                                                                  |                                                         |                                                                 |                                            |                   |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|
| <b>balustrada</b>                                       | balustradă                                                       | pășind alternativ                                       | orice mod de a pași                                             |                                            |                   |
| <b>32. Urcarea treptelor fără a folosi balustrada</b>   | Poți urca pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustradă   | Urcă 4 trepte cu brațele libere și pășind alternativ    | Urcă 2 - 4 trepte, cu brațele libere, în orice mod de a pași    | Nu poate urca 2 trepte cu brațele libere   |                   |
| <b>33. Coborârea treptelor fără a folosi balustrada</b> | Poți coborî pe trepte? Încearcă să nu te folosești de balustradă | Coboară 4 trepte cu brațele libere și pășind alternativ | Coboară 2 - 4 trepte, cu brațele libere, în orice mod de a pași | Nu poate coborî 2 trepte cu brațele libere |                   |
| <b>SCOR</b>                                             |                                                                  | <b>Rezultate de 2 =</b>                                 | <b>Rezultate de 1 =</b>                                         | <b>Rezultate de 0 =</b>                    | <b>TOTAL =/66</b> |

### 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 încălțăminte adecvată?                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| 2. Pacientul nu poartă nicio orteză deasupra gleznei?                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| 3. Subiectul s-a odihnit timp de 10 minute ?                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| 4. KT a demonstrat mersul?                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| 5. Asistentul "urmăritor" este considerat competent de către KT?         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| 6. A fost oferită oportunitatea de a merge la baie?                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| Răspunsurile 1 - 6 trebuie să fie da pentru a continua cu 6MWT           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| Care este locația testului?<br>Locație =                                 |                          |                          |                          |
| Este aceeași locație ca la testele anterioare?                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Care este suprafața podelei?<br>Suprafața podelei =                      |                          |                          |                          |
| Pacientul poartă talonete adăugate în pantofi? Descrieți                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |
| Tipul inserției =                                                        |                          |                          |                          |
| Aceasta este o repetare a testului pentru că primul test a fost nevalid? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |

| Nr.      | Distanța (M) | Timpul (m:ss) |  | Nr.       | Distanța (M) | Timpul (m:ss) | DETALII DESPRE CĂDERE                        |                             |                             |
|----------|--------------|---------------|--|-----------|--------------|---------------|----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|          |              |               |  |           |              |               |                                              | Timpul căderii (m:ss)       | Timpul revenirii (m:ss)     |
| <b>0</b> | 0            | 0:00          |  | <b>20</b> | 500          | _:__          | <b>Căderea A</b>                             | _:__                        | _:__                        |
| <b>1</b> | 25           | _:__          |  | <b>21</b> | 525          | _:__          | <b>Căderea B</b>                             | _:__                        | _:__                        |
| <b>2</b> | 50           | _:__          |  | <b>22</b> | 550          | _:__          | <b>Căderea C</b>                             | _:__                        | _:__                        |
| <b>3</b> | 75           | _:__          |  | <b>23</b> | 575          | _:__          | <b>Căderea D</b>                             | _:__                        | _:__                        |
| <b>4</b> | 100          | _:__          |  | <b>24</b> | 600          | _:__          | <b>Pacientul a căzut în timpul testului?</b> | <input type="checkbox"/> Da | <input type="checkbox"/> Nu |
| <b>5</b> | 125          | _:__          |  | <b>25</b> | 625          | _:__          |                                              |                             |                             |

|           |     |      |  |            |       |      |                                                                    |  |
|-----------|-----|------|--|------------|-------|------|--------------------------------------------------------------------|--|
| <b>6</b>  | 150 | _:__ |  | <b>26</b>  | 650   | _:__ | <b>Dacă da, vă rog să furnizați detalii în tabelul de mai sus.</b> |  |
| <b>7</b>  | 175 | _:__ |  | <b>27</b>  | 675   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>8</b>  | 200 | _:__ |  | <b>28</b>  | 700   | _:__ | <b>NOTIȚE:</b>                                                     |  |
| <b>9</b>  | 225 | _:__ |  | <b>29</b>  | 725   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>10</b> | 250 | _:__ |  | <b>30</b>  | 750   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>11</b> | 275 | _:__ |  | <b>31</b>  | 775   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>12</b> | 300 | _:__ |  | <b>32</b>  | 800   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>13</b> | 325 | _:__ |  | <b>33</b>  | 825   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>14</b> | 350 | _:__ |  | <b>34</b>  | 850   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>15</b> | 375 | _:__ |  | <b>35</b>  | 875   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>16</b> | 400 | _:__ |  | <b>36</b>  | 900   | _:__ |                                                                    |  |
| <b>17</b> | 425 | _:__ |  | <b>FIN</b> | __ __ | _:__ |                                                                    |  |
| <b>18</b> | 450 | _:__ |  |            |       |      |                                                                    |  |
| <b>19</b> | 475 | _:__ |  |            |       |      |                                                                    |  |

## MODELUL REVIZUIT DE EVALUARE A MEMBRELOR SUPERIOARE PENTRU AMS (RULM)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Data evaluării:</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>Z Z L L A A A A | <b>Ora începerii (HH:MM):</b> _____:_____<br>format 24 ore |
| <b>Brațul preferat:</b> <input type="checkbox"/> Drept <input type="checkbox"/> Stâng <input type="checkbox"/> Ambidextru                                                                                                                                                                               |                                                            |
| <b>Contractură cot drept:</b> <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu                                                                                                                                                                                                                   | <b>Numele pacientului:</b><br>_____                        |
| <b>Contractură cot stâng:</b> <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu                                                                                                                                                                                                                   | <b>Numele evaluatorului:</b><br>_____                      |
| <b>Salbutamol:</b> <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu                                                                                                                                                                                                                              | <b>Semnătura evaluatorului:</b><br>_____                   |
| <b>Chirurgie spinală:</b> <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Nu                                                                                                                                                                                                                       |                                                            |
| <b>Partea testată:</b> <input type="checkbox"/> Dreapta <input type="checkbox"/> Stânga                                                                                                                                                                                                                 |                                                            |
| <b>Comentarii:</b><br>_____<br>_____                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                            |

EK 218/12/08

| Scala clasificării Egen Versiunea a 2-a<br>Steffensen 2008                                                                                          |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Nume:</b><br><b>Data evaluării:</b><br><b>Evaluator:</b>                                                                                         |  |
| Notă: * Notați cele mai bune rezultate pe care le-ați avut în ultimele 2 săptămâni, mai ales dacă există variații între "zile bune" și "zile rele". |  |
| (vă rog să încercuiți)                                                                                                                              |  |

|   |                                                                                                |     |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1 | <b>Abilitatea de a utiliza scaunul cu rotile.</b> Cum vă deplasati în interior și în exterior? | N/A |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

|  |                                                                                            |   |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|  | Capabil de a utiliza scaunul manual cu roțile pe teren plan, 10 m < minut                  | 0 |
|  | Capabil de a utiliza scaunul manual cu roțile pe teren plan, 10 m > minut                  | 1 |
|  | Incapabil de a utiliza scaunul manual cu roțile, necesită scaun cu roțile electric         | 2 |
|  | Utilizează scaun cu roțile electric, dar ocazional are dificultăți în menținerea direcției | 3 |

|          |                                                                                                                 |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>2</b> | <b>Abilitatea de a se transfera din scaunul cu roțile.</b> Cum vă transferați din scaunul dvs cu roțile în pat? | <b>N/A</b> |
|          | Capabil să se transfere din scaunul cu roțile fără ajutor                                                       | 0          |
|          | Capabil să se transfere independent din scaunul cu roțile, necesitând ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)  | 1          |
|          | Necesită asistență pentru transfer cu sau fără ustensile ajutătoare (hoist, easy glide)                         | 2          |
|          | Necesită suportul capului atunci când este ridicat și transferat din scaunul cu roțile                          | 3          |

|          |                                                                                                                   |            |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>3</b> | <b>Abilitatea de a sta în picioare.</b> Stați uneori în picioare? Cum faceți asta?                                | <b>N/A</b> |
|          | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor, ca atunci când utilizează bretele                           | 0          |
|          | Capabil să stea în picioare cu suport al genunchilor și 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          |

|          |                                                                                                                                                                        |            |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4</b> | <b>Abilitatea de a-și menține echilibrul în scaunul cu roțile.</b> Vă puteți apleca în față și în lateral și să reveniți în poziția verticală?                         | <b>N/A</b> |
|          | Capabil să se împingă în poziția verticală din flexie anterioară completă prin împingerea în sus cu mâinile                                                            | 0          |
|          | Capabil să miște partea superioară a corpului $\geq 30^\circ$ în toate direcțiile din poziția verticală, dar nu se poate împinge vertical, ca în descrierea de mai sus | 1          |
|          | Capabil să miște partea superioară a corpului $\leq 30^\circ$ dintr-o parte în cealaltă                                                                                | 2          |
|          | Incapabil de a schimba poziția părții superioare a corpului, nu poate sta fără suport total al trunchiului și capului                                                  | 3          |

|          |                                                                                                                                                           |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>5</b> | <b>Abilitatea de a mișca brațele.</b> Puteți mișca degetele, mâinile și brațele împotriva gravitației?                                                    | <b>N/A</b> |
|          | Capabil să ridice brațele deasupra capului cu sau fără mișcări compensatorii                                                                              | 0          |
|          | Incapabil să ridice brațele deasupra capului, dar capabil să ridice antebrățele împotriva gravitației, de ex. mâinile la gură cu/fără suport al coatelor  | 1          |
|          | Incapabil să ridice antebrățele împotriva gravitației, dar capabil să își folosească mâinile împotriva gravitației atunci când antebrățele sunt susținute | 2          |
|          | Incapabil să utilizeze mâinile împotriva gravitației dar capabil să își utilizeze degetele                                                                | 3          |

|          |                                                                                                                 |            |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>6</b> | <b>Abilitatea de a-și mâinile și brațele pentru a mânca.</b> Puteți descrie cum mâncați?                        | <b>N/A</b> |
|          | Capabil să bea și să mănânce fără suport al coatelor                                                            | 0          |
|          | Mănâncă și bea cu suport al coatelor                                                                            | 1          |
|          | Mănâncă și bea cu suport al coatelor, cu ajutor suplimentar al mâinilor opuse și/sau al ustensilelor ajutătoare | 2          |
|          | Trebuie hrănit                                                                                                  | 3          |



|          |                                                                                       |            |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>7</b> | <b>Abilitatea de a se întoarce în pat.</b> Cum vă întoarceți în pat în cursul nopții? | <b>N/A</b> |
|          | Capabil să se întoarcă în pat cu așternuturi                                          | 0          |
|          | Are nevoie de ajutor să se întoarcă în pat sau se poate întoarce în anumite direcții  | 1          |
|          | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de 0 - 3 ori pe parcursul nopții      | 2          |
|          | Incapabil să se întoarcă în pat. Trebuie întors de $\geq 4$ ori pe parcursul nopții   | 3          |

|          |                                                                                                                                                                                 |            |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>8</b> | <b>Abilitatea de a tuși.</b> Cum tușiți atunci când trebuie să o faceți?                                                                                                        | <b>N/A</b> |
|          | Poate tuși eficient                                                                                                                                                             | 0          |
|          | Are dificultăți în a tuși și uneori necesită ajutor suplimentar manual. Capabil să își curețe gâtul                                                                             | 1          |
|          | Necesită mereu ajutor când trebuie să tușească. Este capabil să tușească în anumite poziții și cu ajutor suplimentar manual, ustensile ajutătoare (air-stacking) etc.           | 2          |
|          | Incapabil să tușească. Necesită aspirație și/sau tehnici de hiperventilație sau respirație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPB) pentru a putea menține căile aeriene libere | 3          |

|          |                                                                                                                                                          |            |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>9</b> | <b>Abilitatea de a vorbi.</b> Puteți vorbi în așa fel încât ceea ce spuneți să fie înțeles dacă stați în punctul cel mai îndepărtat al unei camere mari? | <b>N/A</b> |
|          | Discurs puternic. Capabil să cânte sau să vorbească tare                                                                                                 | 0          |
|          | Vorbește normal, dar nu poate ridica tonul                                                                                                               | 1          |
|          | Vorbește cu ton scăzut și necesită o respirație după 3 - 5 cuvinte                                                                                       | 2          |
|          | Vorbirea este greu de înțeles de către cei care nu fac parte dintre rudele apropiate                                                                     | 3          |

|           |                                                                                                                                       |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>10</b> | <b>Stare de bine fizică.</b> Aceasta se referă doar la insuficiența respiratorie (vezi manualul). Utilizează categoriile ca întrebări | <b>N/A</b> |
|           | Nu se plânge, se simte bine                                                                                                           | 0          |
|           | Obosește ușor. Are dificultăți în a se odihni într-un scaun sau în pat                                                                | 1          |
|           | A pierdut în greutate, și-a pierdut pofta de mâncare, îi este frică să doarmă noaptea, doarme prost                                   | 2          |
|           | La cele de la scorul 2 se adaugă simptome adiționale: schimbări în starea de spirit, dureri abdominale, palpitații, transpirații      | 3          |

|           |                                                                                                                                     |            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>11</b> | <b>Fatigabilitate pe parcursul zilei.</b> Trebuie să vă organizați ziua sau să vă odihniți pentru a evita să deveniți prea obosiți? | <b>N/A</b> |
|           | Nu devine obosit pe parcursul zilei                                                                                                 | 0          |
|           | Necesită limitarea activității pentru a evita să devină prea obosit                                                                 | 1          |
|           | Necesită limitarea activității și o perioadă de pauză pentru a evita să devină prea obosit                                          | 2          |
|           | Devine obosit pe parcursul zilei chiar dacă se odihnește și își limitează activitatea                                               | 3          |

|           |                                                                                            |            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>12</b> | <b>Controlul capului.</b> De cât suport al capului aveți nevoie în scaunul dvs. cu roțile? | <b>N/A</b> |
|           | Nu necesită suport al capului                                                              | 0          |
|           | Necesită suport al capului atunci când urcă sau coboară o pantă (o rampă standard de 15°)  | 1          |
|           | Necesită suport al capului atunci când conduce scaunul cu roțile                           | 2          |
|           | Atunci când stă nemișcat într-un scaun cu roțile necesită suport al capului                | 3          |

|           |                                                                                                           |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>13</b> | <b>Abilitatea de a controla o manetă (joystick).</b> Ce tip de manetă folosiți pentru a controla scaunul? | <b>N/A</b> |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

|  |                                                                                                                                      |   |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|  | Folosește o manetă clasică, fără adaptări speciale                                                                                   | 0 |
|  | Folosește o manetă adaptată sau are scaunul modificat ca să poată folosi maneta                                                      | 1 |
|  | Folosește alte metode pentru redirectionarea scaunului decât maneta, cum ar fi sisteme de suflat/aspirat sau conducerea prin scanare | 2 |
|  | Nu poate folosi scaunul cu roțile; are nevoie de altă persoană pentru manevrarea lui                                                 | 3 |

|           |                                                                                                         |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>14</b> | <b>Consistența mâncării.</b> Este nevoie de modificarea mâncării în orice fel pentru a o putea consuma? | <b>N/A</b> |
|           | Poate consuma mâncăruri cu orice consistență                                                            | 0          |
|           | Mănâncă feliat sau bucățele mici de mâncare sau evită mâncarea tare sau gumoasă                         | 1          |
|           | Mănâncă doar mâncare făcută piure sau tocată                                                            | 2          |
|           | Principală metodă de hrănire este cu ajutorul unui pai                                                  | 3          |

|           |                                                                                                                                      |            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>15</b> | <b>Mâncatul (cu sau fără asistență).</b> Cât durează să mănânce o masă întreagă?                                                     | <b>N/A</b> |
|           | Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalți participanți la masă                                                                | 0          |
|           | Poate mânca o masă întreagă simultan cu ceilalți doar dacă este încurajat sau are nevoie de timp adițional (aproximativ 10 minute)   | 1          |
|           | Poate mânca o masă întreagă dar necesită substanțial mai mult timp față de ceilalți care consumă aceeași masă (15 min. sau mai mult) | 2          |
|           | Nu poate mânca o masă întreagă nici dacă i se oferă timp adițional sau asistență                                                     | 3          |

|           |                                                                                                                                     |            |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>16</b> | <b>Înghițire.</b> Aveți vreodată probleme la înghițit?                                                                              | <b>N/A</b> |
|           | Nu are niciodată probleme când înghite și nu se îneacă niciodată cu mâncare sau cu apă                                              | 0          |
|           | Poate avea ocazional (mai rar de o dată pe lună) probleme la înghițirea anumitor alimente sau se îneacă ocazional                   | 1          |
|           | Are regulat probleme la consuliul mâncării sau al băuturii sau se îneacă cu mâncare sau băutură (mai frecvent decât o dată pe lună) | 2          |
|           | Are probleme la înghițirea salivei sau a secrețiilor                                                                                | 3          |

|           |                                                                             |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>17</b> | <b>Folosirea mâinii.</b> Pe care dintre aceste activități le puteți face?   | <b>N/A</b> |
|           | 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          |

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>SCOR TOTAL/51</b> |  |
|----------------------|--|

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Comentarii. Motive pentru care întrebările de mai sus nu s-au putut aplica. (N/A)</b>                                                                                                                                                                                   |
| <b>Intervenție chirurgicală (rugăm menționarea datei și tipului operației)</b><br><b>Data începerii folosirii ventilației asistate și tipul.</b><br><b>Înălțime.</b><br><b>Greutate.</b><br><b>FVC (capacitatea vitală forțată)</b><br><b>FVC%</b><br><b>scorul Brooke</b> |

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 221, cod (N001F): DCI MEMANTINUM**

### **I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26;
- forme moderate - scor la MMSE 11 - 19;
- forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate moderată sau severă din boala Parkinson și 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. Memantimum se poate utiliza singură sau în asociere cu un inhibitor de colinesterază, ca și în cazul bolii Alzheimer

### **II. Criterii de includere** (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări:

- scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental)
- scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe

Scala de Deteriorare Globală Reisberg

### **III. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

#### **Medicație 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 funcție de respondența terapeutică

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

Starea clinică-MMSE

Evaluarea stării somatice

### **Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance 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 funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația specifică acesteia individualizând tratamentul.

NOTĂ:

Fiind un preparat cu un mod diferit de acțiune, Memantimum se poate prescrie și 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 inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durată recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 222, cod (N0020F): DCI ATOMOXETINUM**

#### **I. Indicație și definiția afecțiunii**

Atomoxetina este indicată în tratamentul tulburării cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) la copiii cu vârsta peste 6 ani, adolescenți și adulți, ca parte a unui tratament complex.

Tulburările cu deficit de atenție și/sau hiperactivitate sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulat, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

#### **II. Stadializarea afecțiunii**

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

#### **III. Criterii de includere**

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare cognitivă similare. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți până la 65 ani: istoric confirmat din copilărie și adolescență (documente medicale, scale de evaluare sau rapoarte familiale) și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența simptomelor specifice până la vârsta adultă și afectarea semnificativă a funcționării globale în cel puțin două sfere ale vieții. În absența sau insuficiența informațiilor anamnestice, diagnosticul de ADHD și inițierea tratamentului nu se pot baza doar pe existența unuia sau mai multor simptome specifice. În această situație, precum și în cazul reapariției simptomelor specifice după un timp de absență, se impune atenție deosebită la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare (tulburări de comportament și emoționale cu debut frecvent în copilărie și adolescență, tulburări ale dezvoltării psihologice, tulburări de personalitate, tulburări anxioase și afective, tulburări organice, abuz de substanțe).

#### **IV. Tratament**

##### **1. Dozare**

b. La copii și adolescenți cu greutate mai mică de 70 kg:

- Doză de inițiere: 0,5 mg/kgc/zi timp de 7 zile

- Doză de întreținere recomandată: 1 mg/kgc/zi

- Doză maximă: 1,2 mg/kg/zi

c. La adolescenți cu greutate mai mare de 70 kg și adulți:

- Doză de inițiere: 40 mg/zi timp de 7 zile

- Doză de întreținere recomandată: 80 mg/zi

- Doză maximă: 100 mg/zi

## 2. Durată

a. La copii și adolescenți: 3 - 24 luni

b. La adulți: 6 - 12 luni

În unele situații, durata tratamentului poate crește în funcție de persistența simptomatologiei și gradul de afectare a funcționării globale, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.

## V. Evaluare inițială

Examen cardiologic (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

## VI. Monitorizare

a. La copii și adolescenți:

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz.

Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

b. La adulți:

Evaluare la fiecare 6 luni, pe baza examenului psihiatric și a scalelor de evaluare, după caz.

Se vor evalua statusul cardiac, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

## VII. Criterii de excludere

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)

- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic

- Lipsa complianței terapeutice

## VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

# **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 223, cod (N0021F): DCI METHYLFENIDATUM**

## I. Definiția afecțiunii

Tulburările hiperkinetice și de deficit de atenție sunt un grup distinct de tulburări psihice cu debutul cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, frecvență mai mare la sexul masculin și evoluție îndelungată pe tot parcursul perioadei școlare, uneori până la vârsta adultă. Se caracterizează, în principal, prin persistența unui comportament hiperactiv, impulsiv și slab modulat, asociat cu deficit de captare și menținere a atenției în legătură cu activitățile obișnuite, simptome ce determină afectarea semnificativă a funcționării globale.

## II. Stadializarea afecțiunii

Debut înainte de vârsta de 5 ani.

Evoluție stabilă pe parcursul copilăriei și adolescenței.

Prezență la vârsta adultă la 15 - 20% din pacienții diagnosticați în copilărie cu această afecțiune.

## III. Criterii de includere

1. Copii peste 6 ani și adolescenți: istoric, evaluare clinică și întrunirea criteriilor ICD-10 de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenție. Standardul de evaluare este prezența constantă a activității excesive în raport cu un context dat și comparativ cu alți copii de vârstă și dezvoltare

cognitivă similară. Variabilitatea comportamentală mare la copiii preșcolari impune precauție în stabilirea diagnosticului la această categorie de pacienți.

2. Adulți: persistența simptomatologiei din copilărie și existența beneficiului terapeutic clar în antecedente. Nu se recomandă inițierea tratamentului cu methylfenidatum la adulți sau vârstnici. Reapariția simptomelor specifice după un timp de absență impune atenție la diagnosticul diferențial, probabilitatea pentru altă tulburare psihiatrică actuală fiind mai mare.

#### **IV. Tratament**

##### **1. Dozare**

a. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare prelungită. Inițierea se face cu doza minimă de 18 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 18 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

b. Metilfenidatum - forme farmaceutice cu eliberare modificată. Inițierea se face cu doza minimă de 10 mg. Evaluarea terapiei se face după o săptămână. Creșterea dozei se face cu 10 mg. Doza se individualizează în funcție de respondența terapeutică.

##### **2. Durată**

Perioada de tratament este stabilită de medicul curant în funcție de evoluția simptomatologiei. De obicei este de 12 luni, după care se încearcă întreruperea tratamentului sau administrarea discontinuă, în funcție de evoluția clinică.

#### **V. Evaluare inițială**

Examen cardiologic (antecedente personale și familiale, tensiune arterială, puls, ECG).

#### **VI. Monitorizare**

Evaluare la fiecare 3 luni pe baza examenului psihiatric, a scalelor de evaluare, după caz, și a informațiilor primite de la părinți și supraveghetori, în cadrul unui program comprehensiv de stabilizare comportamentală individualizat pe caz. Se vor evalua riscul suicidar, dezvoltarea somatică și psihică, statusul cardiac și neurologic, greutatea și eventualele interacțiuni medicamentoase.

#### **VII. Criterii de excludere**

- Intoleranță (hipersensibilitate, reacții adverse)
- Absența sau insuficiența răspunsului terapeutic
- Lipsa complianței terapeutice

Înlocuirea preparatului se poate face cu atomoxetine

#### **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitățile psihiatrie/neuropsihiatrie pediatrică și psihiatrie adulți.

Medici de familie pe baza scrisorii medicale de la medicul specialist.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 224, cod (N0026G): DCI ROTIGOTINUM**

#### **I. Indicații**

Sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip "on-off").

#### **II. Doze și mod de administrare**

Medicamentul se aplică o dată pe zi. Plăsturele trebuie aplicat aproximativ la aceeași oră în fiecare zi. Plăsturele rămâne fixat pe piele timp de 24 de ore și va fi înlocuit ulterior cu un nou plăsture, care trebuie aplicat într-un loc diferit.

În cazul în care pacientul uită să aplice plasturele la ora obișnuită sau dacă acesta se dezlipește, se va aplica un alt plasture pentru restul zilei respective.

#### Dozaj

Recomandările privitoare la dozaj se referă la doza nominală.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu incipient:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 2 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 8 mg/24 ore.

- La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 sau 4 săptămâni de tratament și este de 6 mg/24 ore, respectiv 8 mg/24 ore.

Doza maximă este de 8 mg/24 ore.

Dozajul la pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, care prezintă fluctuații:

- Se va începe cu o doză zilnică unică de 4 mg/24 ore, care apoi se va crește în trepte săptămânale de câte 2 mg/24 ore, până la atingerea dozei eficace, fără a se depăși însă doza maximă de 16 mg/24 ore.

- La unii pacienți poate fi eficace o doză de 4 mg/24 ore sau de 6 mg/24 ore. La majoritatea pacienților, doza eficace este atinsă după 3 până la 7 săptămâni de tratament și 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 mulți plasturi pentru obținerea dozei finale, de exemplu doza de 10 mg/24 ore poate fi obținută prin asocierea unui plasture de 6 mg/24 h cu unul de 4 mg/24 h.

### III. Prescriptori

Inițierea tratamentului se va face de către medicii neurologi iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 intensități despărțite de intervale libere, cu evoluție cronică pe toată durata vieții.

**II. Stadii:** episoade depresive de intensitate diferită de la un episod la altul cu sau fără simptome psihotice, cu risc suicidar sau cu stupor și intervale libere în care remisiunea nu este totdeauna completă putând menține simptome cognitive sau chiar depresive de intensitate ușoară sau medie. Notăm comorbiditatea frecventă cu anxietatea pe de o parte și comorbiditatea somatică pe de altă parte, mai ales că debutul afecțiunii și evoluția acesteia se poate extinde la vârsta a treia.

**III. Criteriile de includere** sunt cele din ICD-10.

**IV. Tratamentul** episodului depresiv durează cel puțin 6 luni și se individualizează în funcție de episod, de intensitatea acestuia, de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică existentă:

- Episodul depresiv ușor/mediu se tratează cu Milnacipramum doze: 50 - 100 mg/zi în monoterapie sau în asociație cu anxiolitice și corectori ai somnului, asigurându-se și 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

combinație: un antipsihotic atipic cu indicație în tratamentul depresiei și Milnacipramum, putând fi asociat și 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 combinație timostabilizator și Milnacipramum, fie timostabilizator și 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 funcție de necesități și monitorizarea somatică (examen obiectiv, controlul ponderal, controlul TA, EKG, probe biochimice) în situațiile de comorbiditate somatică.

**VI. Schimbarea tratamentului** (criterii de excludere) se face în funcție de lipsa de răspuns terapeutic când se recurge la schimbarea antidepressivului cu: Citalopramum, Duloxetine, Escitalopramum, Tianeptinum, Trazodonum, Venlafaxinum. Alte criterii de excludere sunt posibile efecte adverse și de complianța terapeutică deficitară a pacientului. Psihiatrul alege schimbarea tratamentului în funcție de caracteristicile episodului, particularitățile pacientului și comorbiditatea somatică asociată.

**VII. Reluarea tratamentului** se face ori de câte ori este nevoie, în caz de recădere.

**ALTE INDICAȚII 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 poziției nr. 226, cod (N003F): DCI OLANZAPINUM**

#### **I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generația a 2-a

#### **II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

#### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

Forma orală

##### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt (319, 320).

- Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 314 - Tulburări delirante persistente
- 315 - Tulburări psihotice acute și 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 și după excluderea altor opțiuni terapeutice)

- 307, 309 - Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opioace, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)



Formă parenterală cu eliberare imediată

- Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (312), tulburări psihotice acute și tranzitorii (315), tulburare schizo-afectivă (317), episod maniacal din tulburarea bipolară (319, 320)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

- Tratamentul de întreținere 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 echivalență recomandate.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

#### **V. Monitorizare:**

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardiovasculară.

La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

#### **VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual; Profil lipidic: inițiere, la 3 luni și apoi anual.

#### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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-injecție.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 227, cod (N004F): DCI RISPERIDONUM**

#### **I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generația a 2-a

#### **II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

#### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

Forme orale

##### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și mixt (319, 320), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demența moderată până la severă (368, 299), tulburări de conduită (351), tulburări ale ticurilor și alte tulburări de comportament și emoționale apărând, de obicei, în perioada copilăriei și adolescenței (354).

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute și 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 și de comportament datorate consumului de substanțe (opioace, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)
- **343, 344, 345, 346** - Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivității persistente la copii peste 5 ani și adolescenți - maxim 6 săptămâni)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA - hetero- și autoagresivitate, crize de opoziție, schimbări rapide de dispoziție - la copii peste 5 ani și adolescenți)

Forma parenterală cu eliberare prelungită

**a. Principale**

- Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**)

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- Tratamentul de întreținere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Adulți. 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 și adolescenți cu greutatea < 50 kg. Doza inițială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.
- Copii și adolescenți cu greutatea ≥ 50 kg. Doza inițială 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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 228, cod (N005F): DCI QUETIAPINUM**

#### **I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generația a 2-a

#### **II. Forme farmaceutice:**

Forme orale cu eliberare imediată și prelungită

#### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

Forma cu eliberare imediată

##### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și depresiv (319, 320)

Forma cu eliberare prelungită

##### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și depresiv (319, 320), tulburare depresivă majoră - adjuvant (321)

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **315** - Tulburări psihotice acute și tranzitorii
- **317** - Tulburare schizo-afectivă
- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eșuat)
- **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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

#### **V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

#### **VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

#### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 indicația 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 poziției nr. 229, cod (N006F): DCI AMISULPRIDUM**

### **I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generația a 2-a

### **II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

#### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312) și depresia cu simptome psihotice (321).

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 314 - Tulburări delirante persistente
- 315 - Tulburări psihotice acute și 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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

### **V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, prolactinemie, efecte extrapiramidale, greutate, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

### **VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 230 cod (N007F): DCI ARIPIPRAZOLUM**

### **I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generația a 2-a

### **II. Forme farmaceutice:**

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

Forma orală

#### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară (320) - episodul maniacal și episodul mixt.

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **314** - Tulburări delirante persistente
- **315** - Tulburări psihotice acute și 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 și după excluderea altor opțiuni terapeutice)
- **349** - Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA - hetero- și autoagresivitate, crize de opoziție, schimbări rapide de dispoziție - la copii peste 6 ani și adolescenți)
- **354** - Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)  
Forma parenterală cu eliberare imediată
- Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute și tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**).  
Forma parenterală cu eliberare prelungită
- Tratatamentul de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) și tulburare afectivă bipolară (**320**).

#### **IV. Tratatament:**

Dozare:

- Adulți. Doza recomandată 10 - 20 mg/zi, maxim 30 mg/zi (forma orală), 300 - 400 mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Inițierea tratamentului cu forma parenterală cu eliberare prelungită se poate realiza în două moduri în funcție de evoluția clinică și evaluarea interacțiunilor medicamentoase:

- a. O injecție de 200 - 400 mg și continuarea tratamentului oral cu aripiprazol 10 - 20 mg timp de 14 zile, apoi o injecție de 300 - 400 mg/lună în funcție de evoluția clinică
  - b. Două injecții de 200 - 400 mg în locuri de injectare diferite împreună cu o doză orală unică de aripiprazol 20 mg, apoi o injecție de 300 - 400 mg/lună în funcție de evoluția clinică
- Copii și adolescenți. Doza recomandată este de 10 mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

#### **V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

#### **VI. Evaluare:**

1 - 3 luni (forma orală), 3 - 6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

#### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 231, cod (N008F): DCI CITALOPRAMUM**

#### **I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SSRI

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

**a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321) și tulburarea de panică (325).

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 320 - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

- 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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 232, cod (N009F): DCI**  
**ESCITALOPRAMUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SSRI

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

**a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere 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 intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 320 - Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

- 322 - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități somatice

- 327 - Tulburarea post-traumatică de stres

**IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 233, cod (N010F): DCI TRAZODONUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive

**II. Forme farmaceutice:**

Administrare orală cu eliberare prelungită

**III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

**a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), controlul agitației la vârstnici cu demență (368, 299) și insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și 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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 iniția tratamentul în cazul episodului depresiv ușor, tulburărilor de anxietate ușoare 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 obligația de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică și terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 234, cod (N011F): DCI TIANEPTINUM**

#### **I. Clasa de medicamente:**

Alte antidepresive

#### **II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

#### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

##### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321).

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficient; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și 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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

#### **V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, ECG, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

#### **VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

#### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 235, cod (N012F): DCI LAMOTRIGINUM**

#### **I. Clasa de medicamente:**

Antiepileptice/Timostabilizatoare

#### **II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

#### **III. Indicații**

Neurologice

##### **a. Principale**

- Epilepsia copilului, adultului

- Pacienți peste 18 ani

- Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluție bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând



crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât și în epilepsia rezistentă la medicație în combinații terapeutice. De asemenea, poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinații terapeutice.

**b. Secundare**

- Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absențe), unde este a treia alegere după etosuximid și valproat.

- Se recomandă prudență 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 intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficient; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **312** - Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienți)

- **320** - Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie și adjuvant)

**IV. Tratament:**

Dozare:

Pentru indicațiile 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 selecționate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicație. 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 300 - 500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficientă.

Pentru indicațiile 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). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficientă.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficientă, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 236, cod (N013F): DCI VENLAFAXINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SNRI

**II. Forme farmaceutice:**

Orale cu eliberare imediată și prelungită

### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

#### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburarea de anxietate generalizată (325), tulburarea de anxietate socială (325) și tulburarea de panică (325).

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și 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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

#### **V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

#### **VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

#### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 237, cod (N014F): DCI DULOXETINUM**

#### **I. Clasa de medicamente:**

Antidepresive SNRI

#### **II. Forme farmaceutice:**

Orale

### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

#### **a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (321), tulburarea de anxietate generalizată (325), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- 322 - Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități 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 funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:**

1 - 3 luni

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/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 poziției nr. 238, cod (N015F): DCI FLUPENTIXOLUM**

**Forme farmaceutice:** parenterale

**I. Indicații:**

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze:**

20 mg la 10 - 14 zile

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare:**

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 239, cod (N016F): DCI CLOZAPINUM**

**I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generația a 2-a

**II. Forme farmaceutice:**

Cu administrare orală

**III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

**a. Principale**

- **312** - Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidal major sau cu agresivitate evidentă)

- **303** - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eșuat)

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- **320** - Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenție)

#### **IV. Tratament:**

Dozare:

- Doza recomandată 200 - 450 mg/zi, maxim 900 mg/zi. Titrare treptată de la 12,5 - 25 mg/zi.

Creșterea și scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat și cu prudență.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

#### **V. Monitorizare:**

- La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se inițiază de preferință în spital.

- La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

#### **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, electroliți, transaminaze: inițial și anual.

- Glicemie: inițial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni

- Profil lipidic: inițial, la 3 luni în primul an, apoi anual

- ECG: inițial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitații) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

#### **VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 240, cod (N017F): DCI SERTINDOLUM**

**Forme farmaceutice:** orale

#### **I. Indicații:**

Schizofrenie la pacienții cu vârsta peste 18 ani

#### **II. Doze:**

4 - 20 mg/zi

#### **III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

#### **IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, EKG, electroliți, teste coagulare

#### **V. Evaluare:**

1 - 2 luni

#### **VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 241, cod (N018F): DCI ZIPRASIDONUM**

**Forme farmaceutice:** orale și parenterale

**I. Indicații:**

Schizofrenie, alte psihoze, episod maniacal, la pacienții cu vârsta peste 18 ani

**II. Doze:**

40 - 160 mg/zi

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, EKG

**V. Evaluare:**

1 - 2 luni

**VI. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 242, cod (N019F): DCI**  
**ZUCLOPENTHIXOLUM**

**A. Forme farmaceutice:** orale și parenterale cu eliberare imediată

**I. Indicații:**

Schizofrenie, alte psihoze la pacienții 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 inițial al psihozelor acute.

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

**V. Evaluare:**

Lunar

**VI. Prescriptori:**

Inițiere: 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. Indicații:**

Tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie și alte psihoze

**II. Doze:**

200 - 400 mg la 2 - 4 săptămâni cu menținerea formei cu administrare orală în prima săptămână după prima injectare.

**III. Criterii de includere:**

Diagnostic ICD 10

**IV. Monitorizare:**

Toleranță, eficacitate, curbă ponderală, examen neurologic, glicemie

#### **V. Evaluare:**

Lunar

#### **VI. Prescriptori:**

Inițiere: medic în specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic în specialitatea psihiatrie

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 243, cod (N020G): DCI DONEPEZILUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli, și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și 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.)

- pacienți cu diagnostic de boală Alzheimer în stadiul de demență, demență vasculară, demență mixtă, demență din boala difuză cu corpi Lewy, demență asociată bolii Parkinson

- pacienți cu cel puțin una dintre următoarele modificări: - scor  $\leq$  26 la MMSE (Mini-Evaluarea Statusului Mental) - scor  $\leq$  5 la Testul Desenării Ceasului pe scala de 10 puncte a lui Sunderland - stadiul 3 pe Scala de Deteriorare Globală Reisberg

#### **III. Tratament:** Medicație specifică substratului lezional

Perioada de tratament: de la debut până în faza terminală. Doza se individualizează în funcție de răspunsul terapeutic, Donepezilum - forme farmaceutice cu administrare orală în doze de 2,5 - 10 mg/zi

| DCI         | Doza inițială | Doza țintă                   |
|-------------|---------------|------------------------------|
| Donepezilum | 2,5 - 5 mg/zi | 10 mg o dată/zi (doză unică) |

Creșterea dozelor se face la fiecare 4 - 6 săptămâni.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului - Parametrii care se evaluează**

- Toleranța
- MMSE
- Simptomatologie noncognitivă
- Evaluarea stării somatice

#### **V. Criterii de excludere**

- lipsa răspunsului terapeutic la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance 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 funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația 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 inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 244, cod (N021G): DCI RIVASTIGMINUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii Alzheimer:**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și 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.)**

- Pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență forma ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

#### **III. Tratament (perioada de tratament, doze, condiții de scădere a dozelor)**

##### **a) forme farmaceutice cu administrare orală**

- Doza inițială: 1,5 mg de 2 ori/zi, timp de 2 săptămâni. Dacă este bine tolerată se poate crește la 3 mg de 2 ori pe zi. De asemenea, creșteri ulterioare ale dozei la 4,5 mg și apoi la 6 mg de 2 ori pe zi trebuie să se bazeze pe o toleranță bună a dozei curente și pot fi luate în considerare după minim 2 săptămâni de tratament cu doza respectivă. Dacă apar reacții adverse, acestea pot fi rezolvate prin neadministrarea uneia sau mai multor doze. Dacă reacțiile adverse persistă, doza zilnică trebuie redusă temporar la nivelul dozei anterioare bine tolerate sau tratamentul poate fi întrerupt.

- Doza de întreținere 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 puțin patru săptămâni se mărește 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 șase 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 înrăutățește. Se poate trece și de la administrarea capsulelor la aplicarea plasturilor.

- Terapia se continuă atâta timp cât există evidențele unui beneficiu terapeutic pentru pacient. Dacă după 3 luni de tratament cu doza de întreținere nu apar atenuări ale simptomelor de demență, tratamentul se va întrerupe.

- Pentru forma ușoară/moderată de boală, inhibitorii de colinesterază reprezintă medicația de primă alegere.

- Pentru forma moderat severă de demență în boala Alzheimer, inhibitorii de colinesterază reprezintă a doua linie terapeutică în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantina.

- Pentru formele moderat severe de demență, terapia combinată cu memantina și 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 apariție a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea preparatului cu altul din aceeași 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 inițierii de noi terapii sau dacă apar modificări ale stării clinice.

#### **V. Criterii de excludere**

- nonrespondență la preparat
- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)
- noncompliance terapeutică
- comorbiditatea somatică.

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Galantaminum sau Memantinum. Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația 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 inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 245, cod (N022G): DCI GALANTAMINUM**

#### **I. Stadializarea afecțiunii**

a) Există trei stadii ale demenței din boala Alzheimer (sindromul demențial este stadiul clinic cel mai avansat al acestei boli și nu trebuie confundat cu boala Alzheimer ca entitate neuropatologică și clinică) clasificate după scorurile obținute la Mini-Evaluarea Statusului Mental (MMSE):

- forme ușoare - scor la MMSE 20 - 26; - forme moderate - scor la MMSE 11 - 19; - forme severe - scor la MMSE  $\leq$  10.

b) În cazul demențelor mixte, criteriile de utilizare sunt aceleași ca pentru demența din boala Alzheimer.

c) Conform Ghidului EFNS, în cazul demenței de intensitate ușoară până la moderată sau severă din boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy, galantaminum este indicat ca terapie de



linia 1, dar cu dovezi de tip IC față de rivastigminum și donepezilum (dovezi de tip IA) care sunt de preferat pentru terapia de primă intenție.

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

- pacienți adulți și vârstnici cu diagnostic de boala Alzheimer în stadiul de demență forma ușoară până la moderat severă, demență mixtă (boala Alzheimer, forma ușoară până la moderat severă, asociată cu boli cerebrovasculare sau cu boala difuză cu corpi Lewy).

- pacienți adulți și vârstnici cu boala Parkinson asociată cu forme ușoare până la moderat/severe de demență. (terapie de linia 1, dovezi de tip IA)

**III. Tratament:** Medicație 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 funcție de respondența terapeutică

**IV. Monitorizarea tratamentului** - Parametrii care se evaluează

- Starea clinică MMSE

- Evaluarea stării somatice

**V. Criterii de excludere**

- lipsa efectului terapeutic la preparat

- intoleranță la preparat (hipersensibilitate, reacții adverse)

- noncompliance terapeutică

- comorbiditatea somatică

Înlocuirea preparatului se va face cu: Donepezilum, Memantinum, Rivastigminum.

Schimbarea preparatului o va face medicul prescriptor (psihiatru, neurolog, geriatru) care dispensează pacientul în funcție de particularitățile evolutive ale bolii, de comorbiditatea somatică existentă și de medicația 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 inițiază tratamentul, care poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 246, cod (N024G): DCI RILUZOLUM**

În prezent singurul medicament înregistrat și aprobat în tratamentul pacienților cu scleroză laterală amiotrofică (SLA) este RILUZOLUM, efectele fiind acelea de încetinire a evoluției afecțiunii.

**I. Indicații ale tratamentului:**

- toți pacienții cu SLA (conform criteriilor EL ESCORIAL) trebuie să primească tratament cu Riluzolum (dovezi de clasa I A)

- excluderea altor afecțiuni de tip SLA-like

**II. Criteriile de diagnostic** El Escorial sunt următoarele:

1. Forma clinic definită de SLA:

- Semne de neuron motor central și neuron motor periferic în cel puțin 3 regiuni diferite

- Forma clinică definită de SLA-explorări de laborator ce susțin diagnosticul

- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune cu pacient purtător de mutație genetică patogenică

- Semne de neuron motor și 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 și semne de neuron motor periferic definite prin examenul EMG în cel puțin 2 regiuni

3. Forma clinică posibilă de SLA:

- Semne de neuron motor central și periferic într-o regiune sau  
- Semne de neuron motor central în cel puțin 2 regiuni sau  
- Semne de neuron motor central și 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

Toți pacienții sub tratament trebuie monitorizați periodic astfel:

- La debutul bolii trebuie monitorizate funcția hepatică, hemoleucograma și evoluția clinică a pacienților cu SLA

- Ulterior supravegherea clinică și testele biologice (hepatice și hematologice) trebuie repetate trimestrial

**IV. Prescriere:**

1. Diagnosticul pozitiv de SLA și inițierea tratamentului cu Riluzolum (D.C.I.) - utilizat cu denumirea comercială de RILUTEK - trebuie realizate doar de către medicii neurologi specialiști/primari din clinicile universitare atestate oficial, care vor elibera o scrisoare medicală către medicul specialist/primar din teritoriu aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate în a cărei evidență se află pacientul

2. În baza acestei scrisori medicale, medicul neurolog specialist/primar din teritoriu va face prescripția medicală lunară pentru pacientul respectiv și va supraveghea evoluția clinică a bolnavului, atât în ceea ce privește evoluția bolii de bază cât și eventuala apariție a unor reacții secundare la tratament, situație în care va lua măsurile medicale care se impun.

3. Evidența pacienților incluși în acest program (date de identificare, CNP, domiciliu, data confirmării diagnosticului) va fi făcută atât de către clinicile universitare unde s-a făcut inițierea tratamentului (care vor desemna un medic responsabil pentru evidența acestor bolnavi) cât și de către medicul neurolog specialist/primar din teritoriu care prescrie și supraveghează medical permanent pacienții respectivi.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 247, cod (N026F): DCI HIDROLIZAT DIN CREIER DE PORCINĂ**

**Indicații**

**I. ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL**

• **Faza de inițiere:**

- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție 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, funcție de răspunsul terapeutic, până la 4/an (o dată la 3 luni).

## **II. TRAUMATISM CRANIO-CEREBRAL**

### **• Faza de inițiere:**

- 30 - 50 ml/zi diluat în 50 - 100 ml soluție 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, funcție 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**

#### **• Inițiere:**

- 10 - 30 ml/zi i.m. sau diluat în 50 - 100 ml soluție standard de perfuzat, i.v. în perfuzie, perfuzabil lent.

- Durata: 10 - 20 de zile.

#### **• Întreținere:** 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, funcție 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, funcție de răspunsul terapeutic până la 4/an (o dată la 3 luni).

### **Prescriptori**

Medici din specialitatea neurologie/neurochirurgie/geriatrie/recuperare medicală/psihiatrie inițiază tratamentul care poate fi continuat și de către medicii de familie în doza și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM**

### **I. Clasa de medicamente:**

Antipsihotice de generația 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 și formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la șase luni.

### **III. Indicații (conform codurilor ICD-10)**

1. Forma orală

**a. Principale**

- Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317)

**b. Secundare** (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficient; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

- Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt (319, 320)

2. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună

- Tratamentul de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317) la adulți.

3. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 3 luni și forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 6 luni.

- Tratamentul de întreținere 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 iniția, de preferință, pacienților stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă oral, respectiv risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită, conform schemelor de echivalență 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 iniția doar pacienților la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare o dată pe lună (minim 4 luni și care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalență 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 inițiată doar pacienților la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (minim 4 luni consecutive și minim 2 luni fără modificări de doză) sau tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare la 3 luni (minim un ciclu de injecții și care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalență recomandate.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

**V. Monitorizare:**

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

**VI. Evaluare:**

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

**VII. Prescriptori:**

Inițiere: 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 poziției nr. 249, cod (N032G): DCI PREGABALINUM**

#### **I. Criterii de includere în tratamentul specific:**

- indicat pentru tratamentul durerii neuropate periferice și centrale la adulți;
- durerea neuropată din herpesul zoster (inclusiv durerea post-zonatoasă);
- durerea neuropată la pacienții cu infecție HIV (determinată de HIV și/sau secundară tratamentului antiretroviral);
- neuropatia diabetică.

#### **II. Doze și mod de administrare**

Doza variază între 150 și 600 mg pe zi administrată în 2 sau 3 prize. Lyrica poate fi administrată cu sau fără alimente. Tratamentul cu pregabalin se inițiază cu 150 mg pe zi. În funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după un interval de 3 până la 7 zile și, dacă este necesar, până la doza maximă de 600 mg pe zi, după încă un interval de 7 zile.

#### **III. Atenționări și precauții speciale**

1. Administrarea la pacienți cu insuficiență renală: Reducerea dozei la pacienții cu afectarea funcției renale trebuie individualizată în concordanță cu clearance-ul creatininei Pregabalinul se elimină în mod eficient din plasmă prin hemodializă (50% din medicament în 4 ore). Pentru pacienții hemodializați, doza zilnică de pregabalin trebuie ajustată pe baza funcției renale. În completarea dozei zilnice, trebuie administrată o doză suplimentară imediat după fiecare 4 ore de ședință de hemodializă (vezi Tabelul 1).

**Tabelul 1. Ajustarea dozării pregabalinului pe baza funcției renale**

| Clearance-ul creatininei (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min) | Doza totala de pregabalin*) |                     | Regimul de dozare    |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|
|                                                       | Doza de inițiere (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         |
| <b>Suplimentarea dozei după hemodializă (mg)</b>      |                             |                     |                      |
|                                                       | 25                          | 100                 | Doză unică**)        |

TID = divizată în trei prize, BID = divizată în două prize.

\*) Doza totală de pregabalin (mg/zi) trebuie divizată în funcție de regimul de administrare, exprimat în mg/doză.

\*\*) Doza suplimentară este unică.

2. Administrare la pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică

3. Administrare la copii și adolescenți: Lyrica nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani și adolescenților (cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani), deoarece datele disponibile privind siguranța și eficacitatea sunt insuficiente

4. Administrare la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani): La pacienții vârstnici este necesară reducerea dozei de pregabalin din cauza scăderii funcției renale

#### **IV. Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețelă și somnolență. Reacțiile adverse au fost, de obicei, de intensitate ușoară până la moderată.

#### **V. Criterii de limitare a tratamentului:**

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Deoarece există date limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, pregabalin trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Nu sunt disponibile date suficiente privind întreruperea tratamentului cu medicamente antiepileptice administrate concomitent atunci când s-a realizat controlul convulsiilor cu pregabalin, și care să susțină monoterapia cu pregabalin.

În conformitate cu practica clinică actuală, unii pacienți diabetici care au câștigat în greutate în timpul tratamentului cu pregabalin pot necesita ajustarea medicației hipoglicemizante.

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea pregabalinelui de către femeile gravide.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 250, cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM**

**INDICAȚII:** Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

#### **1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:**

- Pacienții 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 excipienți.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficiență hepatică și/sau renală

#### **3. Doze și mod de administrare:**

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puțin **3 săptămâni**, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat. Inițierea se va face în spital, cel puțin atunci când se decide inițierea la vârsta sub 3 ani. Se începe cu 20 mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30 mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Următoarele creșteri 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 și adolescenții > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână, iar doza optimă se atinge pe baza judecății clinice a medicului prescriptor.

- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați 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 și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.
- Nu există suficiente date de eficacitate și siguranța privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.
- Pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat la adulți pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.
- Capsula trebuie înghițită 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 și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

#### 4. Efectuarea investigațiilor la pacienții care primesc stiripentol

- **La inițiere** se evaluează hemograma, funcția hepatică și renală (transaminaze, uree, creatinină). Dacă acestea sunt în limite normale se inițiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreținere, aceste investigații se efectuează **săptămânal**. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcție de reacția clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente.
- **Evaluări în dinamică** - la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma și testarea funcției 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 potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

- **Clobazam.** În studiile pivot, când s-a inițiat 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 creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norelobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.

- **Valproat.** Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

- Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4.
- La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.
- Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor 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 apariție a reacțiilor adverse severe.
- Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofilină).
- Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, în cazul substanțelor 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 extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).
  - Cisaprid, halofantrin, pimoizid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfulor/pusee subite de aritmie.
  - Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).
  - Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).
- Asocieri care impun prudență:
  - Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații 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 concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.
  - Topiramat: necesitatea modificării dozei de topiramat și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.
  - Levetiracetam: nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam.
- forma pulbere pentru suspensie orală are o concentrație C<sub>max</sub> ușor 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 frecvenței convulsiilor clonice (sau tonicoclonice), comparativ cu perioada de referință.
- Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

## **7. Criterii de întrerupere a tratamentului:**



- Lipsa eficacității clinice
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare
- În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale

hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale.

**8. Reluare tratament (condiții):** Urmând criteriile prezentului protocol

#### **9. Prescriptori:**

STIRIPENTOL poate fi **inițiat** numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii, respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la adulți. Prescrierea poate fi continuată și de medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a inițiat tratamentul.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM**

**I. Indicație:** terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și 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 adulți și adolescenți începând cu vârsta de 2 ani
2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

#### **III. Tratament**

1. **Condiționare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, soluție orală 10 mg/ml

2. Doza terapeutică

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj. Se recomandă părinților și îngrijitorului să administreze Brivact soluție orală cu dispozitivul de măsurare (seringă de dozare orală de 10 ml sau 5 ml) furnizat în ambalajul de carton.

**Adulți** Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau mai mult

Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de

către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg

Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la doze de până la 2,5 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza de întreținere recomandată este de 2,5 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 5 mg/kg/zi.

Dozele recomandate pentru adulți, adolescenți și 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 inițială recomandată                                                            | Doza de întreținere recomandată | Intervalul de doze terapeutice*) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| <b>Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți</b>      |                                 |                                  |
| 50 mg/zi (sau 100 mg/zi)**)                                                          | 100 mg/zi                       | 50 - 200 mg/zi                   |
| <b>Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg</b> |                                 |                                  |
| 1 mg/kg/zi (până la 2 mg/kg/zi)**)                                                   | 2 mg/kg/zi                      | 1 - 4 mg/kg/zi                   |
| <b>Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin de 20 kg</b>                |                                 |                                  |
| 1 mg/kg/zi (până la 2,5 mg/kg/zi)**)                                                 | 2,5 mg/kg/zi                    | 1 - 5 mg/kg/zi                   |

\*) În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în acest interval de doze eficace.

\*\*) În funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuate de către medic.

În situația în care se utilizează soluția 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.

Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

#### **IV. Atenționări și precauții special pentru utilizare**

**Evenimentele adverse** identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente (> 10%): amețeală, somnolență;
- frecvente (> 1%, < 10%): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puțin frecvente (> 1/1000, < 1%): neutropenie, ideeație suicidală, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

#### **Populații speciale:**

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze

- Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doză  
Insuficiență hepatică: Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La pacienții cu insuficiență hepatică sunt recomandate următoarele doze ajustate, administrate în 2 prize, la interval de aproximativ 12 ore, pentru toate stadiile de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu sunt disponibile date clinice provenite de la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

| Vârsta și greutatea corporală                                                 | Doza inițială recomandată | Doza zilnică maximă recomandată |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Adolescenți și copii cu greutatea corporală de 50 kg sau peste și adulți      | 50 mg/zi                  | 150 mg/zi                       |
| Adolescenți și copii cu greutatea corporală între 20 kg și mai puțin de 50 kg | 1 mg/kg/zi 3              | mg/kg/zi                        |
| Copii cu greutatea corporală între 10 kg și mai puțin 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 evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.

- Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

#### **Precauții speciale:**

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidală și comportament suicidal și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidală și comportament suicidal.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate și soluția orală de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Soluția orală conține 168 mg sorbitol (E420) per fiecare ml. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Soluția orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218), care poate produce reacții alergice (posibil întârziate).

Soluția orală de brivaracetam conține propilenglicol (E1520).

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiți să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

#### **Interacțiuni farmacodinamice:**

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

#### **Interacțiuni farmacocinetice:**

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

### **Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)**

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoare - Hypericum perforatum) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam).

### **V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Pentru pacienții cu vârsta de 16 ani și peste, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea treptată săptămânală a dozei cu 50 mg/zi.

Pentru pacienții cu vârsta sub 16 ani, dacă este necesară întreruperea tratamentului cu brivaracetam, se recomandă reducerea dozei cu maximum jumătate de doză în fiecare săptămână până la atingerea unei doze de 1 mg/kg/zi (pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg) sau de 50 mg/zi (pentru pacienții 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 adulți sau neurologi pediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medicii neurologi de adulți sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 252, cod (N06BX13): DCI IDEBENONUM**

### **I. Indicații**

Neuropatia Optică Ereditara Leber - pentru pacienții cu testul genetic confirmat pozitiv care prezintă semne și simptome de boala Leber.

### **II. Criterii de includere în tratament**

Idebnonum este indicat atunci când pacientul, la testarea genetică, prezintă o mutație punctuală la nivelul ADN-ului mitocondrial. În 90% din cazuri sunt incriminate cel puțin una dintre cele trei mutații majore (11778G>A, 3460G>A, 14484T>C) care pot determina apariția semnelor clinice de boala, iar în 10% din cazuri pot apărea alte mutații minore, deasemeni la nivelul ADN-ului mitocondrial și nuclear. Pe lângă faptul că testul genetic trebuie să fie pozitiv, pacientul trebuie să prezinte minim unul din semnele sau simptomele caracteristice maladiei Leber (cu condiția ca debutul simptomatologiei să fie sub 60 luni la momentul inițierii terapiei):

a. Apariția nedureroasă, în general subacută/acută a scăderii acuității vizuale la nivel central/centrocaecal;

b. Prezența unui scotom central/centrocaecal, fie unilateral (25% dintre pacienți), fie bilateral, afectarea celuilalt ochi instalându-se, în general, într-un interval de 8 - 12 săptămâni de la afectarea primului ochi:

- c. Scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți);
- d. Alterarea percepției culorilor (discromatopsie), în special pe axa roșu-verde;
- e. Lipsa de răspuns la tratamentul cu glucocorticoizi după 15 - 30 zile de tratament;
- f. Apariția unui pseudoedem la nivelul discului optic și fragilizarea celulelor ganglionare retiniene (RCG) și axonilor lor.

### **III. Criterii de excludere**

- a. Pacienții la care debutul simptomatologiei a avut loc în urma cu mai mult de 60 luni.
- b. Pacienții care suferă de alte neuropatii sau afecțiuni oculare degenerative care determina scăderea severă a acuității vizuale: nevrita optică, atrofia optică dominantă, neuropatie toxică sau nutrițională, glaucom.

### **IV. Metode de diagnostic**

- a. Anamneza amănunțită (mutațiile LHON sunt transmise exclusiv pe linie maternă, fără contribuție paternă; femeile au o șansă semnificativ mai mică de a dezvolta forma clinică a bolii Leber, respectiv de 10% dintre purtătoarele uneia dintre mutațiile genetice antemenționate, în timp ce bărbații 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 declanșate de triggeri precum fumatul, expunerea la fum casnic sau industrial, avitaminoză B, tuberculostatice, stress fizic și emoțional)
- b. Testarea acuității vizuale - scăderea acuității vizuale sub logMAR 1.0 (ETDRS), în primele 12 luni de la debutul clinic (la 90% dintre pacienți).
- c. Câmpul vizual - scotom central sau centrocecal;
- d. Examenul fundului de ochi - în faza acută pot apărea tortuozități vasculare și inflamația (fără extravazare) fibrelor nervoase retiniene; hiperemia discului optic; telangiectazii peripapilare; inflamația, urmată de atrofia fibrelor nervoase retiniene, cu evoluție caracteristică inferior-temporală spre inferior-nazală;
- e. **Testul genetic (standardul de aur în diagnosticul maladiei Leber)** - testarea genetică pozitivă prin apariția unei mutații punctuale la nivelul ADN-ului mitocondrial (în 90% din cazuri sunt prezente mutațiile majore, 11778G>A, 3460G>A, 14484T>C, iar în 10% din cazuri alte mutații minore).

### **V. Tratament**

- a. Doze: Idebenona se administrează oral, doza zilnică recomandată fiind de 900 mg idebenonum pe zi - 300 mgX3/zi.
- b. Monitorizarea tratamentului: se face la 3 luni în primele 6 luni de tratament, Monitorizarea constă în examinarea acuității vizuale, a câmpului vizual și a percepției culorilor.  
Monitorizarea tratamentului este necesară pentru:
  - determinarea răspunsului la tratament prin monitorizarea debutului ameliorării acuității vizuale;
  - evaluarea continuării ameliorării acuității vizuale (creșterea numărului de rânduri pe care pacientul e capabil să le citească între două evaluări succesive),
  - confirmarea stabilizării bolii prin obținerea aceluiași rezultat între două evaluări succesive.
 În situația în care, după primele șase luni de tratament, se confirmă răspunsul terapeutic, monitorizarea se continuă o dată la 6 luni.
- c. Contraindicații: hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții săi.

d. Reacții adverse: Idebenona are o bună tolerabilitate, majoritatea efectelor secundare (tuse, nasofaringite, dureri de spate) fiind ușoare 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 eficacității terapeutice**

În vederea evaluării răspunsului la tratament se utilizează următoarele criterii:

- **recuperarea clinică relevantă (RCR)** care presupune îmbunătățirea acuității vizuale cu cel puțin 10 litere (2 rânduri pe chart-ul de tip ETDRS) la pacienții 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 pacienții 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 diagnosticați precoce și care au încă o vedere reziduală bună (în momentul inițierii tratamentului) și constă în menținerea 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 apariției 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 oprește, pentru că este foarte puțin 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 continuă tratamentul până la faza de platou (aceleași valori între două evaluări succesive). Pacientul trebuie să continue tratamentul încă 1 an după faza de platou, pentru stabilizare, fără a depăși însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

#### **VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

a. Absența răspunsului clinic - dacă nu există nici un răspuns în termeni de recuperare a acuității vizuale la primele evaluări sau până la maxim 24 luni de la inițierea 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 acuității vizuale (pacientul intră într-o fază de platou a recuperării acuității vizuale), tratamentul trebuie continuat încă 1 an și apoi oprit, dar fără a depăși însă perioada totală de tratament de 36 de luni.

c. Manifestarea unei hipersensibilități la idebenona sau la oricare dintre excipienți.

#### **IX. Prescriptori**

Medici din specialitatea de oftalmologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 253, cod (N07XX12): DCI PATISIRANUM**

#### **BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)**

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.

- Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul coroid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.

- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și/sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.

- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

### **I. Indicația:**

- PATISIRANUM este indicat pentru **tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.**

- PATISIRANUM este un **acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA)**, care țintește în mod specific o secvență conservată genetic din regiunea 3' fără translații a tuturor ARNm ai TTR cu mutații și de tip sălbatic.

- PATISIRANUM este furnizat sub formă de **nanoparticule lipidice**, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulație.

- Printr-un proces natural, numit **interferența 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 indicație**

- Inițierea tratamentului cu PATISIRANUM se va face după stabilirea cu certitudine a diagnosticului în centre cu expertiză în managementul amiloidozei hATTR (neurologie sau/și hematologie), prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu)

- Reducând concentrațiile 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 și **orice semne sau simptome oculare datorate deficienței de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea 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 malformații fetale. Prin urmare, **trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția PATISIRANUM, iar femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficiente.**

### **III. Tratament - Doze, condițiile 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 funcție de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienții cu greutatea  $\geq 100$  kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

**Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi la pacienții tratați cu PATISIRANUM.**

### **Premedicație necesară:**

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea PATISIRANUM pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea 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 premedicațiile 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 premedicație cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puțin 3 perfuzii i.v. consecutive cu PATISIRANUM și să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații 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 inițiale 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 și liniile de perfuzie trebuie să nu conțină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).

Soluția diluată de **PATISIRANUM trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză inițială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creștere 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 neobstrucționat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariției posibile a infiltrației în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanțe nevezicante.

Pacientul trebuie ținut sub observație în timpul perfuziei și, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ținut sub observație și ulterior administrării perfuziei.

După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluție 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 pacienții care au tolerat bine cel puțin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.**

#### **Durata tratamentului:**

• Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului. 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 și după 18 luni de tratament.



- Concentrația 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 concentrațiilor serice de TTR după 9 și 18 luni de tratament au fost de 83% și respectiv 84%.

- Reducerea concentrațiilor serice de TTR s-a menținut în cazul administrării continue.

#### **IV. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

- Siguranța și eficacitatea PATISIRANUM la copii și adolescenți 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 intenția de a rămâne gravidă, administrarea PATISIRANUM și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și să fi revenit la normal înainte să se încerce concepția.

- În eventualitatea unei sarcini neplanificate, PATISIRANUM trebuie întrerupt. Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepția situației în care femeia gravidă prezintă semne de deficiență de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depășească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea și al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficiență de vitamina A în trimestrul al treilea.

- La pacienții tratați cu PATISIRANUM s-au observat RAP. La pacienții care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la majoritatea la primele 2 perfuzii. În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la  $\geq 2\%$  dintre pacienți) ale RAP au fost înroșirea tegumentelor, dursalgie, greața, durerea abdominală, dispneea și cefaleea. Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienților trebuie să li se administreze premedicația în ziua de administrare a perfuziei de PATISIRANUM, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei.

- **În cazul apariției unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei și 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 pacienți 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 premedicații, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.**

- Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienții tratați cu PATISIRANUM au fost edemul periferic (29,7%) și reacțiile asociate perfuziei (18,9%). Singura reacție adversă care a dus la întreruperea administrării de PATISIRANUM a fost o reacție asociată perfuziei (0,7%).

| Aparate, sisteme și organe | Reacție adversă | Frecvența |
|----------------------------|-----------------|-----------|
| Infecții și infestări      | Bronșită        | Frecvente |
|                            | Sinuzită        | Frecvente |

|                                                          |                            |                    |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|
|                                                          | Rinită                     | Frecvente          |
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Reacție asociată perfuziei | Foarte frecvente   |
| Tulburări acustice și vestibulare                        | Vertij                     | Frecvente          |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | Dispnee                    | Frecvente          |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Dispepsie                  | Frecvente          |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Eritem                     | Frecvente          |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Artralgie                  | Frecvente          |
|                                                          | Spasme musculare           | Frecvente          |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Edem periferic             | Foarte frecvente   |
|                                                          | Extravazare                | Mai puțin frecvent |

## **VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de de laborator), în clinică universitară unde s-a inițiat acest tip de tratament.

- În funcție de rezultatele la controlul periodic, după cel puțin 6 luni de tratament, în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1, un pacient poate trece de la tafamidis la patisiranum și viceversa de la patisiranum la tafamidis, numai pentru stadiul 1 de polineuropatie; tafamidis nu este indicat în cazul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 2.

## **VII Prescriptori**

- Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei, într-o clinică universitară de Neurologie și/sau Hematologie, de către un medic neurolog sau hematolog.

- Tratamentul poate fi continuat și de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog dintr-o unitate sanitară prin care se derulează programul, din zona teritorială în care locuiește bolnavul.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 254, cod (R001E): DCI ERDOSTEINUM**

### **A. ADULȚI > 40 ANI**

#### **I. Definiția afecțiunii**

Bronhopneumopatia obstructivă cronică este o boală a căilor aeriene și parenhimului pulmonar ce determină obstrucție difuză a căilor aeriene incomplet reversibilă; exacerbările și bolile cronice concomitente pot contribui la severitatea bolii la anumiți pacienți. Diagnosticul de BPOC necesită prezența obstrucției difuze a căilor aeriene incomplet reversibile demonstrate pe o spirometrie:

- de calitate bună: minimum 3 manevre valide, diferența dintre cele mai mari două valori ale VEMS și 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 afecțiunii**

Stadializarea afecțiunii se face în principal în funcție de severitatea obstrucției bronșice (mai precis de valoarea VEMS postbronhodilatator), conform clasificării GOLD.

| Stadiu | VEMS postbronhodilatator<br>(% din valoarea prezisă) |
|--------|------------------------------------------------------|
| GOLD 1 | > 80%                                                |
| GOLD 2 | 50 - 79%                                             |
| GOLD 3 | 30 - 49%                                             |
| GOLD 4 | < 30%                                                |

Alte elemente ce influențează deciziile terapeutice sunt:

- prezența bronșitei cronice definită prin prezența tusei și expectorației 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, expectorație) ce necesită o schimbare în tratament (administrare de corticosteroid sistemic sau antibiotic ori prezentare la camera de gardă sau spitalizare pentru exacerbare BPOC);
- prezența bolilor cronice concomitente.

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

Se recomandă tratamentul cu erdosteina la pacienții:

- cu vârsta > 40 de ani (rezultă din definiția BPOC);
- cu diagnostic de BPOC confirmat prin spirometrie (conform definiției de la pct. I); - VEMS postbronhodilatator < 70% din valoarea prezisă;
- cu simptome de bronșită cronică (conform definiției de la pct. II);
- cu istoric de minimum o exacerbare severă în ultimul an (conform definiției de la pct. II);
- care urmează un tratament de fond pentru BPOC cu cel puțin unul dintre medicamentele: anticolinergic cu durată lungă de acțiune (tiotropium), beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune (salmeterol/formoterol/indacaterol) sau corticosteroid inhalator (beclometazonă/budesonid/fluticazonă/ciclesonid/mometazonă) timp de minimum 6 luni, cu persistența criteriului anterior.

### **IV. Tratament (doze, condițiile 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 și periodicitate)

Monitorizarea tratamentului este similară cu monitorizarea obișnuită a BPOC cu evaluare la interval minim de 3 luni și 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 pacienții cu boală ulceroasă gastrointestinală activă, sarcină în evoluție și în perioada de alăptare.

Erdosteina va fi oprită la pacienții care prezintă:

- efecte adverse importante intolerabile (în principal gastrointestinale: greață, vărsături, dureri abdominale, diaree);
- absența efectului benefic asupra BPOC evaluat la minimum un an (ameliorarea tusei și expectorației cronice, scăderea numărului de exacerbări).

**VII. Prescriptori:** Medici specialiști pneumologie și medicină internă inițiază tratamentul care poate fi continuat de medicii de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**B. COPII ȘI ADOLESCENȚI CU GREUTATE CORPORALĂ > 15 KG**

DCI Erdosteinum (DC Erdomed 175 mg/5 ml)

**I. Indicații terapeutice:**

**Tratament secretolitic în** afecțiunile acute și cronice bronhopulmonare care sunt însoțite de o tulburare a producției și transportului de mucus, pentru fluidificarea mucusului vâscos în afecțiunile acute și cronice ale căilor respiratorii.

**II. Doze și 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 și adolescenți: 10 ml suspensie orală x 2/zi

**III. Medici prescriptori:** Medicii din specialitățile pneumologie, pediatrie medicină internă și medicină de familie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 255, cod (R03AC13): DCI FORMOTEROLUM**

**I. Indicație terapeutică:**

Astmul Bronșic persistent, forme moderate și severe, la pacienți care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC), unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare.

**II. Diagnostic:**

A. Diagnostic de Astm Bronșic conform GINA, îndeplinind criteriile de mai jos:

- antecedente de simptome respiratorii variabile (apar variabil în timp și variază în intensitate):
  - wheezing (respirație șuierătoare întâlnită mai ales în cazul copiilor)
  - dificultăți de respirație
  - constricție toracică
  - tuse
- și minim unul dintre:

• spirometrie cu creșterea VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) postbronhodilatator (20 - 30 min. după 400 mcg de salbutamol inhalator) cu > 12% și > 200 mL (ideal 400 mL);

• variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni;

• hiperreactivitate bronșică 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 pacienții cu comorbidități 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 și cu chestionarul mMRC sau CAT)

• dispnee

• și/sau tuse cronică

- și/sau producție de spută
- constricție toracică
- absența criteriilor de astm

### **III. Criterii de includere:**

1. Vârsta peste 12 ani (astm bronșic) și peste 18 ani (BPOC)
2. Diagnostic de astm bronșic persistent, forme moderate și severe, care necesită tratament cu bronhodilatatoare în combinație cu tratament de lungă durată cu medicamente antiinflamatorii (inhalatoare și/sau glucocorticoizi).
3. BPOC unde este necesară terapia pe termen lung cu bronhodilatatoare

### **IV. Criterii de excludere:**

- Tratament primar al astmului bronșic
- Exacerbări severe de astm bronșic
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Vârsta sub 12 ani (copii)
- Refuzul pacientului

### **V. Tratament:**

Doze: Dozele (prizele) recomandate, sub formă de soluție de inhalat presurizată, se stabilesc în funcție de tipul bolii și gradul de severitate a bolii:

- Astm Bronșic.

Adulți și adolescenți peste 12 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi). În cazuri severe, până la maxim două prize dimineața și două seara (48 micrograme formoterol fumarat pe zi). Doza maximă zilnică este de 4 prize (48 micrograme formoterol fumarat pe zi).

- Bronhopneumopatie cronică obstructivă

Adulți peste 18 ani: O priză dimineața și una seara (24 micrograme formoterol fumarat pe zi).

Pacienții nu trebuie să folosească inhalatorul mai mult de 3 luni de la data eliberării din farmacie!

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare a simptomelor și/sau reducerii numărului de exacerbări).

### **VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

### **VII. Întreruperea tratamentului:**

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

### **VIII. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la fumarat de formoterol sau la oricare dintre excipienți
- Tulburări majore de ritm cardiac
- Bronhospasm paradoxal Hipokaliemie
- Tratament cu IMAO, antidepressive tricyclice sau blocanții beta-adrenergici
- În timpul sarcinii, în special în primele 3 luni.

### **IX. Prescriptori:**

- a. Pentru astmul bronșic: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, alergologie, pediatrie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală,

b. Pentru BPOC: tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie, medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 256, cod (R03AC18): DCI**  
**INDACATEROLUM**

**Definiție**

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

**1. Indicații:**

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

**2. Criterii de includere a pacienților**

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

**1. Clinic**

a. Tuse

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

b. Dispnee

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

c. Examenul fizic

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, 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 insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

**2. Spirometric**

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forțată

**3. Inițierea tratamentului și doze**

Indacaterolum este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu indacaterolum este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu beta2 adrenergice și antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu indacaterolum, iar doza recomandată reprezintă inhalarea conținutului 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 pacienții cu BPOC severă. Doza maximă recomandată este de 300 micrograme, o dată pe zi.

#### **4. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

#### **5. Întreruperea tratamentului**

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate

- Bronhospasm paradoxal

- Agravarea bolii

- Apariția efector sistemice.

- Apariția efector cardiovasculare: creșterea alurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semen EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT

- Hipokaliemie semnificativă care pot genera reacții cardiovasculare

- Hiperglicemie semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat.

#### **6. Prescriptori**

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medical

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 257, cod (R03AL04): DCI COMBINAȚII (INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM)**

#### **I. Indicație terapeutică:**

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru tratamentul bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți

#### **II. Diagnostic:**

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități 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 și cu chestionarul mMRC sau CAT-Tabel 2):

- dispnee

- și/sau tuse cronică

- și/sau producție de spută

- senzație de constricție toracică

- absența 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 pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de  $\geq 2$ )

- b) Grup GOLD C

- pacienții 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 pacienții exacerbatori sub terapie cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D
- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusiv dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupție cutanată
- Bronhospasm paradoxal
- Apariția efectelor sistemice
- Efecte anticolinergice
- apariția efectelor cardiovasculare: creșterea aliurii ventriculare, a tensiunii arteriale, semn EKG (aplatizarea undei T, prelungirea intervalului QT, subdenivelarea segmentului QT)
- Hipokaliemia semnificativă care poate genera reacții cardiovasculare
- Hiperglicemia semnificativă în special la pacienții cu diabet zaharat
- Refuzul pacientului.

**V. Tratament:**

Doze: Doza recomandată este de indacaterol 85 µg și glicopiróniu 43 µg/capsulă, constând în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, la aceeași oră, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual.

Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării clinice (subiective) a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel 2).

Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității tratamentului.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient.

**VIII. Contraindicații:**

Hipersensibilitate la substanțele active (indacaterolum sau glicopiróniu) sau la oricare dintre excipienți (lactoză monohidrat, stearat de magneziu)

**IX. Prescriptori:**

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Tabel Nr. 1**

**A. Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**



- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC  $\geq 2$  și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC  $\geq 2$  și/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 obișnuită 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 particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400  $\mu$ g salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- LABA (Long Acting  $\beta$ 2-agonist) =  $\beta$ 2-agonist cu durată lungă de acțiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

**Tabel Nr. 2**

**Scala mMRC pentru măsurarea dispneei**

| Gra<br>d | Descriere                                                                                                                                                                           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0        | Am respirație grea doar la efort mare                                                                                                                                               |
| 1        | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină                                                                                                          |
| 2        | Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3        | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat                                                                         |
| 4        | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac                                                                                |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație 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 tușesc niciodată                                                                      | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții                                   |      |
| Nu am secreții/mucus                                                                     | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat                                          |      |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc                                                       | 0 1 2 3 4 5 | Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările                           |      |
| Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările                                       | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice              |      |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice                              | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare |      |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare                       | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare                           |      |
| Am multă energie                                                                         | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc                                                       |      |
| Scorul Total                                                                             |             |                                                                           |      |

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 258, cod (R03AL05): DCI COMBINAȚII (ACLIDINIUM BROMIDUM + FORMOTEROLUM FUMARAT)**

#### **I. Indicație terapeutică:**

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

#### **II. Diagnostic:**

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități 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 și cu chestionarul mMRC sau CAT-anexa 2):

- dispnee
  - și/sau tuse cronică
  - și/sau producție de spută
  - constricție toracică
- absența 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 pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de  $\geq 2$ )

b) Grup GOLD C

- pacienții 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 pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

**IV. Criterii de excludere:**

- Intoleranță la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

- 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 funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

**VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (anexa 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.

b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

**VIII. Contraindicații:**

Hipersensibilitate la lactoză sau la una din cele două substanțe active

**IX. Prescriptori:**

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

**Anexa Nr. 1**

**Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC  $\geq 2$  și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC  $\geq 2$  și/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 obișnuită 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 particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și 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 preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- LABA (Long Acting Beta2-agonist) = Beta2-agonist cu durată lungă de acțiune
- 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 tușesc niciodată                                                                      | 012345 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții                                   |      |
| Nu am secreții/mucus                                                                     | 012345 | Îmi simt pieptul foarte încărcat                                          |      |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc                                                       | 012345 | Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările                           |      |
| Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările                                       | 012345 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice              |      |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice                              | 012345 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare |      |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare                       | 012345 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare                           |      |
| Am multă energie                                                                         | 012345 | Nu am energie deloc                                                       |      |
| Scorul Total                                                                             |        |                                                                           |      |

### Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

| Grad | Descriere                                                                                                                                                                           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Am respirație grea doar la efort mare                                                                                                                                               |
| 1    | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină                                                                                                          |
| 2    | Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3    | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat                                                                         |

|   |                                                                                                      |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 259, cod (R03AL06): DCI COMBINAȚII (TIOTROPIUM + OLODATEROLUM)**

#### **I. Indicație terapeutică:**

BronhoPneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) pentru ameliorarea simptomelor, ca tratament bronhodilatator de întreținere

#### **II. Diagnostic:**

Diagnostic de BPOC conform GOLD, îndeplinind toate criteriile de mai jos:

- spirometrie cu raport VEMS/CV < 0.70 post-bronhodilatator; la pacienții cu comorbidități 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 și cu chestionarul mMRC sau CAT - Tabel nr. 2):

- dispnee
- și/sau tuse cronică
- și/sau producție de spută
- constricție toracică
- absența 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 pacienții cu dispnee persistentă la terapia cu un sigur bronhodilatator cu lungă durată de acțiune (LAMA sau LABA)

- terapie de primă intenție la pacienții cu dispnee severă (evaluată pe scala mMRC de  $\geq 2$ )

b) Grup GOLD C

- pacienții 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 pacienții exacerbatori sub terapia cu LAMA din cauza riscului de pneumonie asociat terapiei ICS

c) Grup GOLD D

- tratament de primă intenție la pacienții din grupul D

- tratament alternativ după reevaluarea schemei terapeutice la pacienții tratați anterior cu combinația LABA/ICS și/sau LAMA/LABA/ICS

#### **IV. Criterii de excludere:**

- Intoleranță la Clorura de benزالconiu, 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 și 5 mcg olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen lung, în funcție de eficacitate (stabilită în principal prin gradul de ameliorare al dispneei și/sau reducerii numărului de exacerbări).

## **VI. Monitorizarea tratamentului:**

Monitorizarea pacientului se face la 1 - 3 luni de la debutul medicației pentru a evalua eficacitatea acesteia, dar și tehnica inhalatorie adecvată, ulterior cel puțin anual. Eficacitatea medicației este evaluată pe baza evaluării subiective a pacientului și a unor scale de dispnee (CAT sau mMRC) (Tabel nr. 2). Modificarea parametrilor spirometrici nu contribuie la evaluarea eficienței tratamentului. Testul de mers de 6 minute ar putea constitui un element suplimentar de evaluare a eficacității.

## **VII. Întreruperea tratamentului:**

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul.
- b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, reacțiilor adverse sau efectului insuficient

## **VIII. Contraindicații:**

Hipersensibilitate la tiotropiu sau olodaterol sau la oricare dintre excipienți

## **IX. Prescriptori:**

Tratamentul se inițiază de medicii în specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Tabel nr. 1**

#### **Clasificarea BPOC în grupuri GOLD**

- Grupul A: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul B: Dispnee semnificativă (scor mMRC  $\geq 2$  și/sau CAT > 10), fără risc de exacerbări (cel mult 1 exacerbare fără spitalizare în ultimul an)
- Grupul C: Dispnee minoră (scor mMRC 0 - 1 și/sau CAT < 10), cu risc de exacerbări (minim 1 sau 2 exacerbări cu spitalizare în ultimul an)
- Grupul D: Dispnee semnificativă (scor mMRC  $\geq 2$  și/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 obișnuită 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 particulare sau gaze.

VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) folosit pentru diagnostic, prognostic și evaluarea spirometrică GOLD pe clasele 1 - 4 este cel măsurat postbronhodilatator (i.e. la 20 - 30 minute după administrarea a 400  $\mu$ g salbutamol inhalator, de preferință printr-o cameră de inhalare).

Exacerbarea este definită ca o agravare acută a simptomatologiei respiratorii din BPOC care determină terapia adițională specifică.

Exacerbare severă este definită prin una din:

- spitalizare continuă pentru exacerbare BPOC
- prezentare la camera de gardă/UPU pentru exacerbare BPOC

Terapia de întreținere cu bronhodilatatoare de lungă durată trebuie inițiată cât mai curând posibil, înainte de externarea din spital.

- LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonist) = Anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- LABA (Long Acting  $\beta$ 2-agonist) =  $\beta$ 2-agonist cu durată lungă de acțiune
- ICS (Inhaled Corticosteroid) = Corticosteroid inhalator

**Tabel Nr. 2**

**Scala CAT pentru evaluarea simptomelor**

| EXEMPLU: Mă simt foarte bine                                       |             | Mă simt foarte rău                                                        | SCOR |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------|------|
| Nu tușesc niciodată                                                | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții                                   |      |
| Nu am secreții/mucus                                               | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat                                          |      |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc                                 | 0 1 2 3 4 5 | Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările                           |      |
| Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările                 | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice              |      |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților casnice        | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza condiției mele pulmonare |      |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele pulmonare | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției 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 respirație grea doar la efort mare                                                                                                                                               |
| 1    | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină                                                                                                          |
| 2    | Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3    | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat                                                                         |
| 4    | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac                                                                                |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale.

Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 260, cod (R03BB06): DCI**  
**GLICOPIRONIUM**

**I. Definiție**

Bronhopneumonia obstructivă cronică se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene care este de regulă progresivă, nu este complet reversibilă și nu se modifică marcat în decursul mai multor luni.

**II. Indicații:**

Glicopironium este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică

### **III. Criterii de includere a pacienților**

Diagnosticul de bronhopneumonie cronică obstructivă

#### **1. Clinic**

##### **a. Tuse**

- cronică: minim trei luni pe an, doi ani consecutiv = diagnostic de bronșită cronică,
- deseori productivă, cu spută mucoasă și uneori mucopurulentă
- predominant matinală ("toaleta bronșică")

##### **b. Dispnee**

- simptomul central în BPOC
- apare inițial la eforturi mari: alergat, cărat greutăți mari, muncă fizică grea;
- pacientul nu mai poate face aceleași eforturi ca persoanele de aceeași vârstă cu el

##### **c. Examenul fizic**

- obezitate sau hipoponderalitate
- semne de obstrucție: expir prelungit (durata ascultătorie a expirului este egală sau mai lungă decât a inspirului), raluri sibilante și ronflante, expir cu buzele ținute
- semne de hiperinflație: torace "în butoi" (diametru anteroposterior mărit),
- hipersonoritate la percuție, 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 insuficiență respiratorie: cianoză centrală, flapping tremor, alterarea stării de conștiență

#### **2. Spirometric.**

Obstrucția căilor aeriene este definită ca:

- VEMS < 80% din valoarea prezisă și
- VEMS/CVF < 70% din valoarea prezisă
- VEMS - volum expirator maxim în prima secundă
- CVF - capacitate vitală forțată

### **IV. Inițierea tratamentului și doze**

Glicopiriniu este indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere. Întrucât schema terapeutică cu glicopiriniu este mai ieftină decât cea cu tiotropiu, la pacienții naivi care nu au fost tratați anteriori cu antimuscarinice cu durată foarte lungă de acțiune, tratamentul se inițiază cu glicopiriniu, iar doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul.

### **V. Monitorizarea tratamentului**

Se face pe baza semnelor clinice și spirometrie

### **VI. Întreruperea tratamentului**

- Apariția semnelor de hipersensibilitate: reacții alergice, angioedem (inclusive dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a limbii, buzelor și feței), urticarie sau erupții cutanate
- Bronhospasm paradoxal
- Efecte anticolinergice

### **VII. Prescriptori**

Inițierea se va face de către medicii din specialitatea pneumologie, alergologie, medicină internă iar continuarea se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală



## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 261 cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM**

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obținut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanșarea cascadei alergice. Anticorpul este o kappa IgG1 care conține regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinică care se leagă de IgE. Tratamentul subiecților atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafața bazofilelor.

Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înăscut și adaptativ.

### **I. Indicații terapeutice:**

#### **1. Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)**

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer și care au funcția pulmonară redusă ( $FEV_1 < 80\%$ ), precum și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbari astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta<sub>2</sub> cu acțiune de lungă durată.

#### **2. Copii (cu vârsta între 6 și < 12 ani)**

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătățirea controlului astmului bronșic la pacienții cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer și simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruște în timpul nopții și care au avut multiple exacerbari astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi și agoniști beta<sub>2</sub> cu acțiune de lungă durată.

### **II. Criterii de includere:**

1. adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 6 ani
2. diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și 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<sub>2</sub> agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
  - b) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
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) exacerbari frecvente ( $\geq 2/\text{an}$ ) care necesita corticosteroizi orali sau exacerbari severe ( $\geq 1/\text{an}$ ) care necesita spitalizare

### **III. Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate/intoleranță la omalizumab sau la unul din excipienți

### **IV. Tratament:**

#### **1. Posologie:**

Doza și frecvența administrării adecvate de Omalizumab pentru aceste afecțiuni sunt stabilite în funcție de cantitatea inițială de IgE (UI/ml), determinată înainte de începerea tratamentului și greutatea corporală (kg). Înainte de administrarea dozei inițiale, pacienților trebuie să li se determine concentrația IgE prin orice determinare uzuală a IgE totale serice, pentru stabilirea dozei.

Este puțin probabil ca pacienții cu astm alergic, cu concentrația IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obțină beneficii terapeutice.

Înainte de începerea terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienții adulți și adolescenți, cu valori ale concentrației IgE mai mici de 76 UI/ml și copii (cu vârsta de la 6 până la  $< 12$  ani) cu valori ale concentrației IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) in vitro la un alergen permanent.

Pe baza acestor determinări, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 până la 600 mg de Omalizumab, administrate fracționat în 1 până la 4 injecții.

Doza administrată și intervalul în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale sunt figurate în tabel (anexa 2).

Omalizumab nu trebuie administrat pacienților care, înainte de începerea tratamentului, prezintă valori ale concentrației plasmatice de IgE sau ale greutății corporale, exprimate în kilograme, în afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maximă recomandată este de 600 mg omalizumab la fiecare două săptămâni

#### **2. Mod de administrare:**

Omalizumab se administrează injectabil subcutanat. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasă sau intramusculară.

omalizumab 300 mg **seringă preumplută** și toate concentrațiile de omalizumab în **stilou injector preumplut** nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta  $< 12$  ani. Omalizumab 75 mg seringă preumplută și Omalizumab 150 mg seringă preumplută pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, injecțiile trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injecție.

Pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de un aparținător, începând cu doza a patra, dacă un medic stabilește ca acest lucru este adecvat. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injecție și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse grave.

#### **3. Durata:**

Omalizumab se administrează inițial 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 și continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

#### **4. Reacții adverse posibile:**

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefaleea și reacțiile la locul injecției,

incluzând durere la locul injectării, inflamație, eritem și prurit. În studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și < de 12 ani, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie și dureri în regiunea abdominală superioară. Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară sau moderată.

Raportarea reacțiilor adverse: profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

## **V. Atenționări și precauții pentru utilizare**

### **1. Reacții alergice de tip 1**

Dacă apar alte reacții alergice grave sau o reacție anafilactică, administrarea omalizumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratament adecvat. Pacienții trebuie informați că sunt posibile reacții de acest tip și, în cazul apariției reacțiilor alergice, trebuie solicitată îngrijire medicală promptă.

### **2. Boala serului**

Boala serului și reacții asemănătoare bolii serului, care sunt reacții alergice de tip III întârziate, au fost observate la pacienții tratați cu anticorpi monoclonali umanizați, din care face parte omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1 - 5 zile de la administrarea primei injecții sau a injecțiilor ulterioare, și după un tratament de lungă durată. Simptomele care sugerează boala serului includ artrita/artralgii, erupții cutanate (urticarie sau alte forme), febra și limfadenopatie. Antihistaminicele și corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afecțiuni, iar pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome suspectate.

### **3. Sindromul Churg-Strauss și sindromul hipereozinofilic**

Rar, pacienții cu astm sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculita granulomatoasă eozinofilică alergică (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemică.

În cazuri rare, pacienții tratați cu medicamente antiastmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemică și vasculită. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrați oral.

La acești pacienți, medicul trebuie să fie atent la apariția eozinofiliei marcate, erupțiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliiilor sinusurilor paranazale, complicațiilor cardiace și/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburărilor sistemului imunitar menționate mai sus trebuie avută în vedere întreruperea administrării omalizumab.

### **4. Infestări parazitare (helminți)**

IgE pot fi implicate în răspunsul imunitar în cazul unor infestări helmintice. Este necesară prudența la pacienții cu risc crescut de infestări helmintice, în special în cazul călătoriilor în zone în care infestările helmintice sunt endemice.

În cazul în care pacienții nu răspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu omalizumab.

5. Omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloza bronhopulmonară alergică sau pentru profilaxia reacțiilor anafilactice, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopică sau rinită alergică. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afecțiuni.

6. Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacienții cu tulburări autoimune, condiții mediate de complexe imune sau cu insuficiența renală sau hepatică pre-existente. Se recomandă prudența atunci când omalizumab este administrat la aceste populații de pacienți.

7. După începerea tratamentului cu omalizumab, nu se recomanda întreruperea brusca a corticosteroizilor administrați sistemic sau inhalator. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuată sub supravegherea directă a unui medic și 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 (și se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

- controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 și 4);
- frecvența 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 menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
- răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
- răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții cu răspuns favorabil (complet sau parțial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienții care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleași criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menține efectul favorabil inițial.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

##### **Întreruperea tratamentului cu Omalizumab**

- a) decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicației medicale;
- b) decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranței la tratament sau efectului insuficient sau absent.

#### **VIII. Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialitățile pneumologie, pneumologie pediatrică, pediatrie, alergologie și imunologie clinică.

### **Anexa 1**

#### **Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori GINA 2024**

| <b>Adulți și adolescenți (&gt; 12 ani)</b>                |                                           |                       |               |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>Corticosteroid inhalator</b>                           | <b>doză zilnică (mcg) (doză măsurată)</b> |                       |               |
|                                                           | <b>Mică</b>                               | <b>Medie</b>          | <b>Mare</b>   |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI, HFA, particule standard) | <b>200 - 500</b>                          | <b>500 - 1000</b>     | <b>≥ 1000</b> |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI HFA, particule ultrafine) | <b>100 - 200</b>                          | <b>200 - 400</b>      | <b>≥ 400</b>  |
| Budesonidă (DPI sau pMDI, HFA particule standard)         | <b>200 - 400</b>                          | <b>400 - 800</b>      | <b>≥ 800</b>  |
| Ciclesonidă (pMDI, particule ultrafine HFA)               | <b>80 - 160</b>                           | <b>&gt; 160 - 320</b> | <b>≥ 320</b>  |

|                                                      |                                           |                  |                 |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|-----------------|
| Fluticazonă furoat (DPI)                             | <b>100</b>                                |                  | <b>200</b>      |
| Fluticazonă propionat (DPI)                          | <b>100 - 250</b>                          | <b>250 - 500</b> | <b>≥ 500</b>    |
| Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard HFA) | <b>100 - 250</b>                          | <b>250 - 500</b> | <b>≥ 500</b>    |
| Mometazonă furoat (DPI)                              | <b>Depinde de produs, Vezi prospectul</b> |                  |                 |
| Mometazonă furoat (pMDI, particule standard HFA)     | <b>200 - 400</b>                          |                  | <b>&gt; 400</b> |

| <b>Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani</b>     |                                           |                      |               |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|---------------|
| <b>Corticosteroid inhalator</b>                           | <b>doză zilnică (mcg) (doză măsurată)</b> |                      |               |
|                                                           | <b>Mică</b>                               | <b>Medie</b>         | <b>Mare</b>   |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI,HFA, particule standard)  | <b>100 - 200</b>                          | <b>200 - 400</b>     | <b>≥ 400</b>  |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI HFA, particule ultrafine) | <b>50 - 100</b>                           | <b>100 - 200</b>     | <b>≥ 200</b>  |
| Budesonidă (DPI sau pMDI, HFA particule standard)         | <b>100 - 200</b>                          | <b>200 - 400</b>     | <b>≥ 400</b>  |
| Budesonidă (nebulizator)                                  | <b>250 - 500</b>                          | <b>500 - 1000</b>    | <b>≥ 1000</b> |
| Ciclesonidă (pMDI, particule ultrafine HFA)               | <b>80</b>                                 | <b>&gt; 80 - 160</b> | <b>≥ 160</b>  |
| Fluticazonă furoat (DPI)                                  | <b>50</b>                                 |                      | <b>N/A</b>    |
| Fluticazonă propionat (DPI)                               | <b>50 - 100</b>                           | <b>100 - 200</b>     | <b>≥ 200</b>  |
| Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard HFA)      | <b>50 - 100</b>                           | <b>100 - 200</b>     | <b>≥ 200</b>  |
| Mometazonă furoat (pMDI, particule standard HFA)          | <b>100</b>                                |                      | <b>200</b>    |

## Anexa 2

**Doze folosite în funcție de masa corporală și de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:**

- caractere normale pe fond alb - doză o dată la 4 săptămâni;
- caractere bold pe fond alb - doză o dată la 2 săptămâni;
- fond închis - nu se administrează.

| <b>Concentrație inițială IgE (UI/ml)</b> | <b>Greutate corporală (kg)</b> |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                      |                       |
|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
|                                          | <b>&gt; 20 - 25</b>            | <b>&gt; 25 - 30</b> | <b>&gt; 30 - 40</b> | <b>&gt; 40 - 50</b> | <b>&gt; 50 - 60</b> | <b>&gt; 60 - 70</b> | <b>&gt; 70 - 80</b> | <b>&gt; 80 - 90</b> | <b>&gt; 90 - 125</b> | <b>&gt; 125 - 150</b> |
| <b>&gt; 30 - 100</b>                     | 75                             | 75                  | 75                  | 150                 | 150                 | 150                 | 150                 | 150                 | 300                  | 300                   |
| <b>&gt; 100 - 200</b>                    | 150                            | 150                 | 150                 | 300                 | 300                 | 300                 | 300                 | 300                 | 450                  | 600                   |
| <b>&gt; 200 - 300</b>                    | 150                            | 150                 | 225                 | 300                 | 300                 | 450                 | 450                 | 450                 | 600                  | <b>375</b>            |
| <b>&gt; 300 - 400</b>                    | 225                            | 225                 | 300                 | 450                 | 450                 | 450                 | 600                 | 600                 | <b>450</b>           | <b>525</b>            |
| <b>&gt; 400 - 500</b>                    | 225                            | 300                 | 450                 | 450                 | 600                 | 600                 | <b>375</b>          | <b>375</b>          | <b>525</b>           | <b>600</b>            |

|               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| > 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™) - adulți și adolescenți

|                                                                                                                                                                                                                                              |                          |                             |                                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| <b>1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?</b>                                                                                   |                          |                             |                                     |                     |
| Tot timpul                                                                                                                                                                                                                                   | Majoritatea timpului     | O parte din timp            | Puțin timp                          | Niciodată           |
| 1                                                                                                                                                                                                                                            | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| <b>2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?</b>                                                                                                                                                            |                          |                             |                                     |                     |
| 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                   |
| <b>3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?</b> |                          |                             |                                     |                     |
| 4 sau mai multe nopți pe săptămână                                                                                                                                                                                                           | 2 - 3 nopți pe săptămână | O dată pe săptămână         | O dată sau de două ori              | Deloc               |
| 1                                                                                                                                                                                                                                            | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| <b>4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?</b>                                                                                                                               |                          |                             |                                     |                     |
| 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 puțin   | Deloc               |
| 1                                                                                                                                                                                                                                            | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| <b>5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?</b>                                                                                                                                          |                          |                             |                                     |                     |
| 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 parțial controlat

< 15 - astm necontrolat

**Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT)**

|                                                                                                                                |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Cum stai cu astmul azi?</b>                                                                                              |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
| Foarte rău                                                                                                                     |            | Rău                                                                                 |              | Bine                                                                                  | Foarte bine                                                                           |
|                                               |            |    |              |    |    |
| 0                                                                                                                              |            | 1                                                                                   |              | 2                                                                                     | 3                                                                                     |
| <b>2. Cât de mult te supără când alergi, faci gimnastică sau faci sport?</b>                                                   |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
| E o mare problemă, nu pot face ceea ce vreau                                                                                   |            | E o problemă și nu îmi place                                                        |              | E o mica problemă, dar e în regulă                                                    | Nu e o problemă                                                                       |
|                                               |            |    |              |    |    |
| 0                                                                                                                              |            | 1                                                                                   |              | 2                                                                                     | 3                                                                                     |
| <b>3. Tușești din cauza astmului?</b>                                                                                          |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
| Da, tot timpul                                                                                                                 |            | Da, cea mai mare parte a timpului                                                   |              | Da, câteodată                                                                         | Nu, niciodată                                                                         |
|                                              |            |   |              |   |   |
| 0                                                                                                                              |            | 1                                                                                   |              | 2                                                                                     | 3                                                                                     |
| <b>4. Te trezești noaptea din cauza astmului?</b>                                                                              |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
| Da, tot timpul                                                                                                                 |            | Da, cea mai mare parte a timpului                                                   |              | Da, câteodată                                                                         | Nu, niciodată                                                                         |
|                                             |            |  |              |  |  |
| 0                                                                                                                              |            | 1                                                                                   |              | 2                                                                                     | 3                                                                                     |
| <b>5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?</b>                 |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
| Niciuna                                                                                                                        | 1 - 3 zile | 4 - 10 zile                                                                         | 11 - 18 zile | 19 - 24 zile                                                                          | zilnic                                                                                |
| 5                                                                                                                              | 4          | 3                                                                                   | 2            | 1                                                                                     | 0                                                                                     |
| <b>6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?</b> |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
| Niciuna                                                                                                                        | 1 - 3 zile | 4 - 10 zile                                                                         | 11 - 18 zile | 19 - 24 zile                                                                          | zilnic                                                                                |
| 5                                                                                                                              | 4          | 3                                                                                   | 2            | 1                                                                                     | 0                                                                                     |
| <b>7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?</b>                   |            |                                                                                     |              |                                                                                       |                                                                                       |
| Niciunul                                                                                                                       | 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 parțial controlat  
 < 15 - astm necontrolat

#### Anexa 4

#### Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des <b>v-ați trezit</b> , în medie, noaptea, <b>din cauza astmului</b> ?                              | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 De puține ori<br>3 De câteva ori<br>4 De multe ori<br>5 De foarte multe ori<br>6 Nu am putut să dorm din cauza astmului                    |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de <b>grave au fost</b> , în medie, <b>simptomele dvs. de astm</b> , când <b>v-ați trezit</b> dimineața? | 0 Nu am avut simptome<br>1 Simptome foarte slabe<br>2 Simptome slabe<br>3 Simptome moderate<br>4 Simptome destul de grave<br>5 Simptome grave<br>6 Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în <b>activitățile dvs.</b> din cauza astmului?                       | 0 Deloc limitat/ă<br>1 Foarte puțin limitat/ă<br>2 Puțin limitat/ă<br>3 Moderat limitat/ă<br>4 Foarte limitat/ă<br>5 Extrem de limitat/ă<br>6 Total limitat/ă            |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă <b>lipsă de aer</b> ați simțit, în general, din cauza astmului?                                         | 0 Deloc<br>1 Foarte puțină<br>2 Puțină<br>3 Moderată<br>4 Destul de multă<br>5 Multă<br>6 Foarte multă                                                                   |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, <b>un hârâit în piept</b> ?                                                   | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 Puțin timp<br>3 O perioadă moderată de timp<br>4 Mult timp<br>5 Cea mai mare parte din timp<br>6 Tot timpul                                |
| 6. În ultimele 7 zile, câte <b>pufuri/inhalații</b> cu                                                                              | 0 Deloc                                                                                                                                                                  |



|                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bronhodilatator <b>cu acțiune pe termen scurt</b> (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi?<br>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor) | 1 1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>2 3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>3 5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>4 9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>5 13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Interpretare

0.0 - 0.75 - total controlat

0.75 - 1.5 - parțial controlat

> 1.5 - necontrolat

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 262, cod (R03DX10): DCI BENRALIZUMABUM**

### **1. Indicații terapeutice**

Benralizumab este indicat ca tratament de întreținere add-on la pacienții adulți cu astm eozinofilic sever, care nu este controlat în mod adecvat prin administrarea inhalatorie a unei dozei mari de corticosteroizi plus  $\beta$ -agoniști cu durată lungă de acțiune.

#### **a) Criterii de includere a în tratamentul cu benralizumab**

- 1) Vârsta peste 18 ani (adulți)
- 2) Diagnostic de astm sever, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA).
- 3) Eozinofile în sângele periferic:  $\geq 300$  celule/ $\mu$ l la inițierea tratamentului sau  $\geq 150$  celule/ $\mu$ l la cei tratați intermitent sau continuu cu CSO (corticosteroid oral)  $\geq 8$  mg/zi (8 mg prednison/echivalent 6 mg metilprednisolon);  
Vechimea analizelor să nu depășească 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 acțiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
  - b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete);
- 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 ( $\geq 2$ /an) care necesită corticosteroizi oral și/sau injectabil de scurtă durată, sau  $\geq 1$  exacerbare/an la cei cu CSO zilnic, sau exacerbări severe ( $\geq 1$ /an) care necesită spitalizare.

#### **b) Criterii de excludere a tratamentul cu benralizumab**

- 1) Hipersensibilitate/intoleranță la benralizumab sau la unul din excipienți
- 2) Necompliance, 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 și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### c) Precauții

Pacienții cu infecții helmintice preexistente cunoscute: trebuie tratați înainte de începerea terapiei cu benralizumab. În cazul în care pe perioada tratamentului pacientul suferă o infecție helmintică ce nu răspunde la tratament, administrarea benralizumab se întrerupe până la rezolvarea infecției helmintice.

### 2. Posologie și mod de administrare

#### 2.1. Posologie

**Doza recomandată** este de 30 mg, administrată prin injecție subcutanată, la interval de 4 săptămâni pentru primele 3 doze, apoi la interval de 8 săptămâni.

Dacă la data planificată este omisă o injecție, 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 puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii și controlul exacerbărilor.

#### 2.2. Mod de administrare

Benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul brațului, al coapsei sau a abdomenului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, cu contuzii, eritematos sau cu indurații.

Administrarea benralizumab se poate face de către un profesionist în domeniul sănătății sau de o persoană care are în grijă pacientul. În acest caz, benralizumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul părții superioare a brațului, a coapsei sau a abdomenului.

Auto-administrarea trebuie avută în vedere doar la pacienții care au deja experiență cu tratamentul cu benralizumab, numai după primirea instrucțiunilor adecvate privind tehnica de injectare subcutanată și a informațiilor despre semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, și dacă pacientul nu are antecedente cunoscute de anafilaxie.

Pacienții cu istoric de anafilaxie trebuie monitorizați 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 inițierea tratamentului cu benralizumab. Dacă este necesar, scăderea dozelor de corticosteroizi trebuie să se facă treptat și sub supravegherea unui medic.

Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

Exacerbările acute ale astmului apărute pe perioada tratamentului cu benralizumab nu justifică întreruperea tratamentului cu benralizumab, și 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 Reacții adverse posibile

**Reacții de hipersensibilitate:** Reacții acute sistemice incluzând reacții anafilactice și reacții de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, urticarie papulomatoasă, erupție cutanată tranzitorie) pot apărea în primele ore după administrarea benralizumab, dar și cu debut întârziat (câteva zile).

În cazul unei reacții de hipersensibilitate, tratamentul cu benralizumab trebuie oprit și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

**Alte reacții adverse frecvente** pot fi: faringită, cefalee, febră, durere la locul de injectare

**Raportarea reacțiilor adverse.** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

#### 2.4. Monitorizarea tratamentului cu benralizumab

Evaluarea pacientului de către medicul specialist curant se face cel puțin o dată pe an privind severitatea bolii și 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 și 3);
2. frecvența 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 menținerea funcției pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
2. **răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. **răspuns nefavorabil** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține efectul favorabil (complet sau parțial).

#### 2.5 Oprirea tratamentului cu benralizumab

Oprirea tratamentului cu benralizumab se face prin:

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul, contrar indicației medicale;
2. Decizie medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau efectului considerat insuficient sau absent de către medicul curant.

#### 2.6 Prescriptori

Medicii din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică.

### Anexa Nr. 1

#### Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2019

| Adulți și adolescenți (> 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   | $\geq 440$  |
| Triamcinolon acetonid | 400 - 1000 | 1000 - 2000 | $\geq 2000$ |

## Anexa Nr. 2

### Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

|                                                                                                                                                                                                                                              |                          |                             |                                     |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| <b>1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?</b>                                                                                   |                          |                             |                                     |                     |
| Tot timpul                                                                                                                                                                                                                                   | Majoritatea timpului     | O parte din timp            | Puțin timp                          | Niciodată           |
| 1                                                                                                                                                                                                                                            | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| <b>2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?</b>                                                                                                                                                            |                          |                             |                                     |                     |
| 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                   |
| <b>3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?</b> |                          |                             |                                     |                     |
| 4 sau mai multe nopți pe săptămână                                                                                                                                                                                                           | 2 - 3 nopți pe săptămână | O dată pe săptămână         | O dată sau de două ori              | Deloc               |
| 1                                                                                                                                                                                                                                            | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| <b>4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?</b>                                                                                                                               |                          |                             |                                     |                     |
| 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 puțin   | Deloc               |
| 1                                                                                                                                                                                                                                            | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| <b>5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?</b>                                                                                                                                          |                          |                             |                                     |                     |
| 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-ați trezit, în medie, noaptea, <b>din cauza astmului?</b> | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 De puține ori<br>3 De câteva ori<br>4 De multe ori<br>5 De foarte multe ori |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de <b>grave au fost</b> , în medie, <b>simptomele dvs. de astm</b> , când <b>v-ați trezit</b> dimineața?                                                                                                                                   | 0 Nu am avut simptome<br>1 Simptome foarte slabe<br>2 Simptome slabe<br>3 Simptome moderate<br>4 Simptome destul de grave<br>5 Simptome grave<br>6 Simptome foarte grave                                                                                                                                                              |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în <b>activitățile dvs.</b> din cauza astmului?                                                                                                                                                         | 0 Deloc limitat/ă<br>1 Foarte puțin limitat/ă<br>2 Puțin limitat/ă<br>3 Moderat limitat/ă<br>4 Foarte limitat/ă<br>5 Extrem de limitat/ă<br>6 Total limitat/ă                                                                                                                                                                         |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă <b>lipsă de aer</b> ați simțit, în general, din cauza astmului?                                                                                                                                                                           | 0 Deloc<br>1 Foarte puțină<br>2 Puțină<br>3 Moderată<br>4 Destul de multă<br>5 Multă<br>6 Foarte multă                                                                                                                                                                                                                                |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, <b>un hârâit în piept</b> ?                                                                                                                                                                                     | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 Puțin timp<br>3 O perioadă moderată de timp<br>4 Mult timp<br>5 Cea mai mare parte din timp<br>6 Tot timpul                                                                                                                                                                                             |
| 6. În ultimele 7 zile, câte <b>pufuri/inhalații</b> cu bronhodilatator <b>cu acțiune pe termen scurt</b> (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi?<br>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor) | 0 Deloc<br>1 1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>2 3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>3 5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>4 9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>5 13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

### **I. INDICAȚII TERAPEUTICE**

*a. în monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg cât și adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei CFTR: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R**.*

*b. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație **R117H** a genei CFTR (vezi specificații în tabel 1).*

c. în **asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor** pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice.

## **II. CRITERII DE INCLUDERE**

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și greutatea  $\geq 7$  kg dar  $< 25$  kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârsta peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de comprimate
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- *Consimțământ informat*: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat *consimțământul informat* privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

## **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării *consimțământului informat* privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

## **IV. 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 eficiență și pentru verificarea complianței la tratament.

Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceluiași cerințe de eficiență și complianță.

### **a) Absența eficienței tratamentului**

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă :

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

**Notă:** în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii 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 evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitentă) și apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, în vederea aprecierii eficienței.

### **b) Pacient necompliant la evaluările periodice**

### **c) Renunțarea la tratament din partea pacientului**

### **d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse**

*e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții 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 și sunt asociate cu bilirubină ce crește 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 și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.*

## **5. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

*Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea, evaluarea și tratamentul fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate în criteriile de includere.*

- Pentru cazurile ce prezintă varianta poli-T (5T sau 7T dar și nu 9T) identificate în asociere cu mutația **R117H** la adolescenții aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar dacă aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau dacă este evidențiată anomalia de funcție a CFTR.*

### **Ivacaftor în monoterapie:**

*Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule*

| Greutate                                  | Doza                                 | Doza zilnică totală |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| $\geq 5 \text{ kg}$ și $< 7 \text{ kg}$   | 25 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 50 mg               |
| $\geq 7 \text{ kg}$ și $< 14 \text{ kg}$  | 50 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 100 mg              |
| $\geq 14 \text{ kg}$ și $< 25 \text{ kg}$ | 75 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 150 mg              |

*Pacienții cu vârsta de  $> 6$  ani și cu greutate  $\geq 25 \text{ kg}$ , 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 conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .*

*Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.*

*Granule în plic: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și 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 medicație. 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 temperatură având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisă amestecarea cu lichide foarte fierbinți.*

***Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.***

***Contraindicații:*** *Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).*

**Administrarea Ivacaftor- tabel 1**

|             |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Ivacaftor | • Oral | <p><b>≥ 12 luni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Greutate ≥ 7 kg și &lt; 14 kg: 50 mg granule x 2/zi</b></li> <li>• <b>Greutate ≥ 14 kg și &lt; 25 kg: 75 mg granule x 2/zi</b></li> <li>• <b>Greutate ≥ 25 kg: 150 mg (sub formă de tablete) x 2/zi</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Copiii având minim 12 luni și minim 7 kg care prezintă una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R.</li> <li>• R117H 5T sau 7T (dar nu și cei cu 9T) - la acei adolescenți cu vârstă postpubertală dacă:</li> </ul> <p>Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroză chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32</li> <li>• Nu se recomandă celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică</li> <li>• <b>Monitorizare</b></li> <li>• Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual.</li> <li>• Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani.</li> <li>• Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6 - 8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual.</li> <li>• Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 și 6 ani.</li> <li>• Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi.</li> <li>• Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente - piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra în maximum 1 oră.</li> <li>• Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă, nu se pisează.</li> <li>• Dozele se administrează la circa 12 ore interval.</li> <li>• Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.</li> <li>• Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni).</li> </ul> |
|-------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### **Atenționări și precauții 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 și ar putea să 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 și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții 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 și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afectare hepatică             | Doză                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ușoară (Child-Pugh Class A)   | <b><u>Nu necesită ajustarea dozei!</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Moderată (Child-Pugh Class B) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Greutate <math>\geq 7</math> kg și <math>&lt; 14</math> kg: 50 mg (granule) x 1/zi</li> <li>• Greutate <math>\geq 14</math> kg și <math>&lt; 25</math> kg: 75 mg (granule) x 1/zi</li> <li>• Greutate <math>\geq 25</math> kg: 150 mg (tablete) x 1/zi</li> </ul> |

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină  $< 30$  mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

#### Interacțiuni medicamentoase

| Medicament                                                                            | Efect asupra Ivacaftor                                    | Recomandare                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoare (Hypericum perforatum) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic                      | Nu se asociază                                                                                                                                                     |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina       | Cresc nivelul plasmatic                                   | Scăderea dozei de Ivacaftor<br>Se administrează de 2 ori pe săptămână<br>7 kg până la $< 14$ kg = 50 mg<br>14 kg până la $< 25$ kg = 75 mg<br>peste 25 kg = 150 mg |
| Fluconazol                                                                            | Crește nivelul plasmatic                                  | Reducerea dozei la 1 tb pe zi                                                                                                                                      |
| Claritromicină                                                                        | Crește nivelul plasmatic                                  | Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină                                                                                           |
| Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus                             | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente | Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente                                                                 |
| Corticoizi doze mari                                                                  | Reduc semnificativ nivelul plasmatic                      |                                                                                                                                                                    |
| Warfarină și derivați                                                                 | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora            | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei                                                                         |
| Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam                                            | Fără efect                                                | fără modificarea dozelor                                                                                                                                           |
| Contraceptive orale                                                                   | Fără efect                                                | Fără modificarea dozelor                                                                                                                                           |

Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cât privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesară prudența în timpul condusului.

## **VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR 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 prezența a cel puțin una din mutațiile pentru care este indicat medicamentul*

- *Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1)*

**Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:**

- **Evaluarea eficienței tratamentului:**

1. *Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau*

2. *Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l*

- **Luna a 3-a de la inițierea tratamentului ( anexa 2) plus:**

1. *Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l*

2. *Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.*

- **Luna a 6-a și a 12-a din primul an de la inițierea tratamentului - reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză - anexa 2.**

*Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare.*

*Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.*

**Notă: Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor a se vedea protocolul R07AX32.**

## **VII. PRESCRIPTORI:**

*Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea 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 ieșire de la medicul coordonator.*

*Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).*

**DOSARUL DE ÎNIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);

2. **Referat de justificare**, parafat și semnat de medicul specialist/primar pediatru/pneumolog/pneumolog pediatru.

3. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorei legale) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:

☐ DA ☐ NU

**4. Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză.

**5. Buletin de testare genetică** care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist/primar genetician;

**6. Evaluarea inițială** - clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

**7. Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

### **Anexa 1**

#### **Unitatea sanitară**

#### **Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză**

|                                                                                                |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Nume                                                                                           |                                               |
| Prenume                                                                                        |                                               |
| Data nașterii                                                                                  |                                               |
| ZZ/LL/AAAA                                                                                     |                                               |
| Data evaluării                                                                                 |                                               |
| ZZ/LL/AAAA                                                                                     |                                               |
| Adresa                                                                                         |                                               |
| Asigurat la CAS                                                                                |                                               |
| Telefon, email                                                                                 |                                               |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal                                                           |                                               |
| Diagnostic complet                                                                             |                                               |
| Diagnostic genetic- mutația                                                                    |                                               |
| Testul sudorii<br>(valoare/tip de aparat)                                                      |                                               |
| Antecedente personale fiziologice                                                              |                                               |
| Antecedente personale patologice semnificative<br>(afectare pulmonară, digestivă, complicații) |                                               |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -<br>elemente patologice                 |                                               |
| Date paraclinice                                                                               | <i>obligatorii la inițierea tratamentului</i> |
| Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip<br>aparat                                |                                               |
| Test genetic                                                                                   |                                               |
| TGO                                                                                            |                                               |
| TGP                                                                                            |                                               |
| Bilirubină                                                                                     |                                               |
| Uree serică                                                                                    |                                               |

|                                                                 |                                 |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <i>Creatinină serică</i>                                        |                                 |
| <i>Ecografie hepatică</i>                                       |                                 |
| <i>Spirometrie</i>                                              | <i>La pacientul peste 6 ani</i> |
| <i>Data efectuării</i>                                          |                                 |
| <i>FVC</i>                                                      |                                 |
| <i>FEV1</i>                                                     |                                 |
| <i>Elastaza în materii fecale (pacient cu vârstă 2 - 6 ani)</i> |                                 |
| <i>Examen oftalmologic</i>                                      |                                 |

*SE RECOMANDĂ:*

*Ivacaftor - forma farmaceutică ..... doza: ..... Perioada .....*

*Medic:*

*Semnătura, parafă:*

*Data completării Fișei de inițiere:*

## **Anexa 2**

### ***Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor*** ***Unitatea Sanitară***

.....

*Tip evaluare*

*[ ] 6 luni; [ ] 12 luni;*

#### ***Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor***

|                                                                                   |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|
| <i>Nume</i>                                                                       |  |
| <i>Prenume</i>                                                                    |  |
| <i>Data nașterii</i>                                                              |  |
| <i>ZZ/LL/AAAA</i>                                                                 |  |
| <i>Data evaluării</i>                                                             |  |
| <i>ZZ/LL/AAAA</i>                                                                 |  |
| <i>Adresa</i>                                                                     |  |
| <i>Asigurat la CAS</i>                                                            |  |
| <i>Telefon, email</i>                                                             |  |
| <i>Nume, prenume mama/tata/tutore legal</i>                                       |  |
| <i>Diagnostic complet</i>                                                         |  |
| <i>Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice</i> |  |
| <i>Date paraclinice</i>                                                           |  |
| <i>Testul sudorii*) (valoare/tip aparat)</i>                                      |  |
| <i>TGO</i>                                                                        |  |
| <i>TGP</i>                                                                        |  |

|                                                             |                          |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 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 inițiere și ulterior anual

\*\*) la 6 luni de la inițiere până la 6 ani

\*\*\*) la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

#) la 6 luni de la inițierea tratamentului și 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 Fișei de monitorizare:

### **Anexa 3**

#### **FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFITOR-monoterapie**

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI  
..... pacient/părinte/tutore legal al copilului

..... cu CNP ..... diagnosticat cu fibroză chistică și cu  
minim o mutație (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau  
S549R sau R117H - pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de  
către ..... privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil  
sub formă comprimate filmate de 150 mg, 75 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor în monoterapie se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste  
de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul  
normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării  
Ivacaftor de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică/mucoviscidoză.

• Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Reacții adverse  
foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții căi respiratorii superioare,

*rinofaringită, cefalee, amețeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor, erupție cutanată, suprainfecții bacteriene.*

- *Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor.*

- *Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație 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 primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.*

- *Ivacaftor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.*

- *Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.*

- *Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:*

| <i>Medicament</i>                                                     | <i>Indicație</i>                                                                | <i>Da</i> |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Rifampicina</i>                                                    | <i>Tratamentul tuberculozei</i>                                                 |           |
| <i>Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina</i>                         | <i>inducerea somnului, prevenirea convulsiilor</i>                              |           |
| <i>Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol,</i> | <i>Tratamentul infecțiilor fungice</i>                                          |           |
| <i>Claritromicină</i><br><i>Eritromicină</i>                          | <i>Tratamentul infecțiilor bacteriene</i>                                       |           |
| <i>Digoxină</i>                                                       | <i>Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace</i>                         |           |
| <i>Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus</i>                | <i>Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale</i> |           |
| <i>Corticoizi doze mari</i>                                           | <i>Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate,</i>                          |           |
| <i>Parafină și derivați</i>                                           | <i>Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac</i>                       |           |

*Aceste medicamente influențează eficiența Ivacaftor și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.*

*Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni și ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).*

*Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6 - 8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.*

*În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile 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, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.*

*În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.*

*Sunt de acord să respect condițiile 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 și de către asistenta medicală privind modul de administrare.*

*După inițierea 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:*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 264, cod (S01EE05): DCI TAFLUPROSTUM**

### **Indicații terapeutice**

Scăderea tensiunii intraoculare crescute la pacienții cu glaucom cu unghi deschis și la pacienții cu hipertensiune oculară.

- Ca monoterapie la pacienții:
    - care pot avea beneficii din utilizarea picăturilor oftalmice fără conservanți în prima linie
    - care nu răspund suficient la tratamentul de primă linie
    - care prezintă intoleranță sau contraindicații la tratamentul de primă linie
  - Ca adjuvant în tratamentul cu beta-blocante
- Tafluprostum este indicat la adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani.

### **Doze și mod de administrare**

Doza recomandată este o picătură de Tafluprostum în sacul conjunctival al ochiului (ochilor) afectat (afectați), o dată pe zi, seara.

Frecvența administrării nu trebuie să depășească 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 frecvența 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.

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă tafluprost sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- În perioada de alăptare
- În graviditate

### **Atenționări și precauții**

- în caz de operații pe globul ocular inclusiv cataractă



- în caz de inflamații ale anexelor sau globului ocular
- în caz de herpes simplex ocular

În situațiile menționate anterior se va sista tratamentul cu Tafluprost și se va înlocui cu un betablocant sau inhibitor de anhidrază carbonică.

### **Efecte adverse**

#### **Foarte frecvente:**

- modificare treptată a culorii ochiului prin creșterea cantității 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 observați aceste modificări decât dacă aveți o culoare unică a ochilor (albaștri, 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 și diferența de culoare e mai evidentă dacă utilizați Saflutan la un singur ochi. Se pare că nu sunt probleme asociate cu modificarea culorii ochilor.

- înroșire a ochilor

- iritație a ochilor (senzație de arsură, mâncărime, usturime, înțepături sau senzație de corp străin în ochi). În caz de iritație 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 și a părului fin din jurul ochiului tratat. Aceste modificări implică accentuarea culorii (înnegrirea), creșterea lungimii, grosimii și numărului de gene.

#### **Frecvente:**

- iritație sau afectare a suprafeței ochiului, inflamare a pleoapelor (blefarită), durere la nivelul ochiului, sensibilitate la lumină (fotofobie), conjunctivită.

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- umflare a pleoapelor, uscăciune a ochilor, inflamare sau iritație a suprafeței ochiului (keratită), vedere încețoșată, inflamare a părții colorate a ochiului (uveită), inflamare a retinei (edem macular).

- erupții trecătoare pe piele

- înnegrire a pielii pleoapelor.

#### **Prescriptori:**

Tratamentul se inițiază de către medicul oftalmolog și poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM**

### **Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă**

#### **I. Indicații**

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulți pentru tratamentul:

a. degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv



tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

c. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

d. afectării acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică) exclusive în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 416 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

## **II. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

## **III. Doze și Mod de administrare**

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum 40 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a. Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu afliberceptum 40 mg/ml este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență 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 acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/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 și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute 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 și/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 și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

d. Afectarea acuității vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică)

Doza recomandată de Afliberceptum 40 mg/ml este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă.

Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

#### **IV. Monitorizare**

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

#### **V. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie."

### **Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă**

#### **I. Indicații**

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă este indicat la adulți pentru tratamentul:

a. degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere

prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

## **II. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

## **III. Doze și Mod de administrare**

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum 114,3 mg/ml soluție injectabilă trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

Doza recomandată de Afliberceptum 114.3 mg/ml este de 8 mg aflibercept, echivalent cu 0,07 ml de soluție.

Doza este aceeași pentru indicațiile DMLVn și EMD.

Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive.

Intervalele de administrare a injecției pot fi apoi extinse până la o dată la 4 luni, în funcție de raționamentul medicului cu privire la rezultatele vizuale și/sau anatomice. Ulterior, intervalele de tratament pot fi extinse și mai mult, până la 5 luni, cum ar fi cu o schemă de tratament și extindere, menținând în același timp rezultatele vizuale și/sau anatomice stabile.

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de tratament trebuie scurtat corespunzător, la aprecierea medicului. Cel mai scurt interval dintre 2 injecții este de 2 luni în faza de întreținere.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Eylea la doze lunare de 8 mg nu a fost studiat pentru mai mult de 3 doze consecutive.

Frecvența vizitelor de monitorizare trebuie să se bazeze pe starea pacientului și este la aprecierea medicului.

## **IV. Monitorizare**

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

## **V. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 266, cod (V001D): DCI DEFEROXAMINUM**

### **Definiția afecțiunii**

Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- $\beta$ -talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice

- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate

În absența tratamentului chelator de fier evoluția este progresivă spre deces prin multiple insuficiențe de organ datorate supraîncărcării cu fier.

#### **Criterii de includere**

- pacienți cu  $\beta$ -talasemie majoră cu vârste peste 2 ani;
- după transfuzia a aprox. 20 unități concentrat eritrocitar sau la o valoare a feritinei serice în jur de 1000  $\mu\text{g/l}$ .

#### **Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

Dozele standard

- la copii 20 - 40 mg/Kgc (nu se depășește 40 mg/Kgc)
  - la adult 50 - 60 mg/Kgc
  - în perfuzie subcutanată lentă pe parcursul a 8 - 12 ore/zi, minim 6 nopți/săptămână prin intermediul unei pompițe portabile;
  - în funcție de vârsta pacientului, greutate și nivelul feritinei serice cu păstrarea indexului terapeutic (doza medie zilnică de Desferal în mg/Kgc/valoarea feritinei serice în  $\mu\text{g/l}$ ) sub 0,025;
  - se asociază vitamina C în doză limitată la 2 - 3 mg/Kgc/zi (oral și numai timpul perfuziei);
- Chelarea intensivă cu deferoxamină - infuzie continuă 24 ore intravenos sau subcutanat are următoarele indicații:

- persistența 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 creșterii longitudinale și greutății corporale la pacienții pediatrici;
- control oftalmologic și audiologic de specialitate înaintea începerii tratamentului și la 3 luni pentru pacienții cu concentrații plasmatiche ale feritinei serice scăzute și anual în rest;
- bianual evaluarea funcției cardiace;
- anual evaluarea funcției endocrine.

#### **Criterii de excludere din tratament**

Reacții adverse:

- sistemice cronice:
  - oculare;
  - auditive;
  - displazia cartilaginoasă a oaselor lungi și coloanei vertebrale asociate cu tulburări de creștere la copiii mici;

- sindrom pulmonar acut;

- reacții senzitive generalizate;

- reacții cutanate locale severe;

- hipersensibilitate la deferoxamină (șoc anafilactic, angioedem)

Comorbidități:

- insuficiență renală severă;

- Non-responder:

- nu este cazul

- Non-compliant:

- datorită administrării subcutanate zilnice complianța este scăzută la tratament.

**Prescriptori:** medicul hematolog sau oncolog

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM**

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:

- beta-talasemia majoră și intermedia
- sindroame mielodisplazice
- aplazie medulară
- alte anemii
- boli hemato-oncologice politransfuzate
- transplant medular

- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente ( $\geq 7$  ml masă eritocitară/kg și lună) la pacienții 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 pacienți:

- la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge ( $\geq 7$  ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
- la pacienții adulți, copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale ( $< 7$  ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
- la pacienții adulți, copii și adolescenți, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în alte situații 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 pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă

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

#### **E. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate**

##### **Doze:**

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritocitară sau concentrația serică de feritină  $> 1000$   $\mu\text{g/l}$

- doza inițială de 14 mg/Kgc/zi;
- poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 21 mg/kg la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritocitară/kg și lună (aproximativ  $> 4$  unități/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 funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

#### **Ajustarea dozei**

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei  
 - ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier)

- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg

- la pacienții 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 (concentrația plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp)

- la pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă.

#### **Forma farmaceutică.**

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg și 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**

|                                                  | <b>Comprimate filmate/granule</b> | <b>Comprimate pentru dispersie orală</b> | <b>Transfuzii</b>                                               |     | <b>Feritină plasmatică</b> |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|
| <b>Doza inițială</b>                             | 14 mg/kg/zi                       | 20 mg/kg/zi                              | După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME                        | sau | > 1000 µg/l                |
| <b>Doze inițiale alternative</b>                 | 21 mg/kg/zi                       | 30 mg/kg/zi                              | > 14 ml/kg/lună de ME (aprox. > 4 unități/lună pentru un adult) |     |                            |
|                                                  | 7 mg/kg/zi                        | 10 mg/kg/zi                              | < 7 ml/kg/lună de ME (aprox. < 2 unități/lună pentru un adult)  |     |                            |
| Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină | O treime din doza de deferoxamină | Jumătate din doza de deferoxamină        |                                                                 |     |                            |
| <b>Monitorizare</b>                              |                                   |                                          |                                                                 |     | <b>Lunar</b>               |
| <b>Interval-țintă</b>                            |                                   |                                          |                                                                 |     | <b>500 - 1000 µg/l</b>     |
|                                                  |                                   |                                          |                                                                 |     |                            |

|                                                        |                                                           |                                                          |  |                      |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--|----------------------|
| <b>Trepte de ajustare (la fiecare 3 - 6 luni)</b>      | <b>Creștere</b>                                           |                                                          |  |                      |
|                                                        | 3,5 - 7 mg/kg/zi<br>Până la 28 mg/kg/zi                   | 5 - 10 mg/kg/zi<br>Până la 40 mg/kg/zi                   |  | > 2500 µg/l          |
|                                                        | <b>Scădere</b>                                            |                                                          |  |                      |
|                                                        | 3,5 - 7 mg/kg/zi<br>La pacienții tratați cu > 21 mg/kg/zi | 5 - 10 mg/kg/zi<br>La pacienții tratați cu > 30 mg/kg/zi |  | < 2500 µg/l          |
|                                                        | Când se atinge valoarea-țintă                             |                                                          |  | 500 - 1000 µg/l      |
| <b>Doza maximă</b>                                     | <b>28 mg/kg/zi</b>                                        | <b>40 mg/kg/zi</b>                                       |  |                      |
| <b>Se va avea în vedere întreruperea tratamentului</b> |                                                           |                                                          |  | <b>&lt; 500 µg/l</b> |

#### **F. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)**

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentrația hepatică de fier [CHF]  $\geq 5$  mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent  $> 800$  µg/l

##### **Doza inițială**

Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox la pacienți 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 creștere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este  $\geq 7$  mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent  $> 2000$  µg/l și nu prezintă o tendință descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.

- dacă feritina plasmatică este  $\leq 2000$  µg/l, doza nu trebuie să depășească 7 mg/kg

- la pacienții la care doza a fost crescută la  $> 7$  mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este  $< 7$  mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este  $\leq 2000$  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 concentrație 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**

|  | <b>Comprimate filmate/<br/>granule</b> | <b>Comprimate<br/>pentru dispersie<br/>orală</b> | <b>Concentrație<br/>hepatică de fer<br/>(CHF)*</b> |  | <b>Feritină<br/>plasmatică</b> |
|--|----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--|--------------------------------|
|--|----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--|--------------------------------|

|                                                     |                         |                 |                |             |             |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------|----------------|-------------|-------------|
| Doza inițială                                       | 7 mg/kg/zi              | 10 mg/kg/zi     | ≥ 5 mg Fe/g ms | sau         | > 800 μg/l  |
| Monitorizare                                        |                         |                 | Lunar          |             |             |
| Trepte de<br>ajustare<br>(la fiecare 3 - 6<br>luni) | Creștere                |                 |                |             |             |
|                                                     | 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 adulți               |                 | neevaluat      | și          | ≤ 2000 μg/l |
|                                                     | La copii și adolescenți |                 |                |             |             |
| 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                                        | Frecvență                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feritinemie                                 | lunar                                                                                                                                                    |
| Creatinemie                                 | - de două ori înainte de începerea tratamentului<br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea |
| Clearence al creatininei                    | - înainte de începerea tratamentului;<br>- săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea            |
| Concentrații plasmatice ale transaminazelor | lunar                                                                                                                                                    |
| Proteinurie                                 | la 3 luni                                                                                                                                                |
| Indicatori ai funcției tubulare             | după cum este necesar                                                                                                                                    |
| Testare auditivă și oftalmologică           | înainte de începerea tratamentului și apoi anual                                                                                                         |

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

##### - Reacții adverse:

- creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
- creșteri ale valorilor creatinemiei ( $> 33\%$  față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei ( $< 60$  ml/min.)

- modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
- reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).

##### - Comorbidități:

- insuficiență renală sau disfuncții renale semnificative;
- insuficiență hepatică severă;

- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;

- **sarcină.**

#### VI. PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;



- în județele în care nu există medic hematolog, prescripția poate fi făcută de medicul oncolog
- medicul pediatru

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 268, cod (V003D): DCI SEVELAMER**

#### **Indicații**

Administrarea sevelamer hidroclorid este recomandată ca terapie de linia a doua în tratamentul hiperfosfatemiei în BCR stadiul 5D în cazuri selecționate, la bolnavi dializați: cu hiperfosfatemie ( $> 5,5$  mg/dL) persistentă chiar după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei) și după o cură scurtă (4 săptămâni) de hidroxid de aluminiu sau atunci când există contraindicații 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**

##### **Ținta tratamentului**

Controlul concentrației fosfaților serici (3,5 - 5,5 mg/dL).

##### **Doze**

Doza de inițiere:

- 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 și la bolnavii anterior tratați 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 și la bolnavii anterior tratați cu săruri de calciu în doză  $> 3$  g/zi.

Ajustarea dozei este recomandată după 2 - 3 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

1.  $> 5,6$  mg/dL - se crește fiecare doză cu 400 - 800 mg;
2. între 3,5 - 5,5 mg/dL - se menține aceeași doză;
3.  $< 3,5$  mg/dL - se scade fiecare doză cu 400 - 800 mg.

##### **Monitorizare**

1. calcemia (calciu ionic, calcemie totală corectată), fosfatemia și produsul fosfocalcic săptămânal până la atingerea valorilor țintă și la bolnavii în tratament concomitent cu activatori ai receptorilor vitaminei D, apoi lunar;
2. iPTH - semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D);
3. bicarbonatul seric - la 2 săptămâni interval în faza de inițiere a tratamentului, apoi lunar;
4. colesterolemia, trigliceridemia trebuie monitorizate trimestrial și 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 și monitorizarea tratamentului cu sevelamerum hidrocloricum va fi efectuată de către medicii nefrologi. Bolnavilor dializați nu li se pot prescrie și elibera rețete prin farmacii cu circuit deschis pentru sevelamerum hidrocloricum, deoarece tratamentul tulburărilor metabolismului mineral este inclus în serviciul de dializă

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 269, cod (V004D): DCI AMINOACIZI, INCLUSIV COMBINAȚII CU POLIPEPTIDE**

## **Indicații**

Tratamentul cu cetanalogi ai aminoacizilor esențiali este indicat pacienților cu Boală cronică de rinichi (BCR) stadiile:

1. 4 și 5 ( $\text{eRFG} \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ), stare de nutriție bună (SGA A/B, serinemie  $> 3 \text{ g/dL}$ ), complianță anticipată bună la dietă, pentru încetinirea degradării funcției renale și/sau întârzierea momentului inițierii tratamentului de substituție a funcțiilor renale la bolnavi cu BCR în stadiile 4 și 5.
2. 5D cu stare de nutriție alterată (SGA B/C, serinemie  $< 3 \text{ g/dL}$ ) și comorbidități (diabet zaharat, insuficiență cardiacă), pentru ameliorarea stării de nutriție.

## **Tratament**

### **Ținta tratamentului**

1. Reducerea/stoparea reducerii eRFG
2. Ameliorarea stării de nutriție (creșterea serinemiei, ameliorarea SGA)

### **Doze**

1. Pacienții 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 și de 0,3 g proteine/kg/zi (fără proteine cu valoare biologică mare), pe toată durata tratamentului;
2. Pacienți 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 funcției renale - lunar (eRFG, proteinurie), parametrilor metabolici - trimestrial (uree serică și urinară, calcemie, fosfatemie, bicarbonat seric); parametrilor stării de nutriție - 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. Apariția semnelor viscerale ale uremiei (pericardită, tulburări gastro-intestinale, encefalopatie), dezechilibre hidro-electrolitice severe și reducerea eRFG sub  $10 \text{ mL/min}$ , cu necesitatea inițierii dializei.
2. Refuzul sau non-complianța bolnavului față de protocolul dietetic/terapeutic.
3. Apariția semnelor de malnutriție protein-calorică (SGA C, albuminemie  $< 3 \text{ g/dL}$ ).
4. Lipsa de ameliorare a semnelor de malnutriție după 6 luni, la pacienții cu BCR stadiul 5D.

### **Prescriptori**

Tratamentul va fi prescris de medici nefrologi.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (A09AA02): DCI PANCREATINUM (concentrația 35.000 U FE)\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

### **I. Indicație terapeutică:**

- tratamentul insuficienței pancreatice exocrine (IPE) determinată de afecțiuni cronice pancreatice (pancreatită cronică, pancreatectomie sau cancer pancreatic).

### **II. Diagnostic:**

- Diagnosticul IPE se bazează pe un examen clinic, pe evaluarea unor deficiențe nutriționale și pe o biotestare a elastazei fecale. Este confirmat de o analiză ELISA a elastazei fecale pe probe de scaun, considerată ca reflectând o insuficiență severă dacă valoarea elastazei fecale este sub

100 µg/g de scaun, normală dacă este mai mare de 200 µg/g de scaun și posibilă (reflectând o insuficiență pancreatică ușoară) între cele două valori.

- Având în vedere beneficiile așteptate (calitatea vieții, pierderea în greutate, supraviețuirea), este important ca diagnosticul IPE să fie precoce pentru ca tratamentul cu enzime pancreatice să fie inițiat cu promptitudine.

### **III. Stadializarea afecțiunii:**

- Este necesară stabilirea diagnosticului de insuficiență pancreatică (testare elastază fecală), și stabilirea etiologiei insuficienței pancreatice (pancreatită cronică, postrezecție pancreatică, neoplazie pancreatică)

- **Insuficiența pancreatică în cadrul pancreatitei cronice:** poate fi folosită clasificarea Manchester (tabel 1) sau criterii radiologice/ecoendoscopice pentru diagnostic și stadializare.

**Tabel 1.** Clasificarea Manchester a pancreatitei cronice (PC)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Forma ușoară. Cinci criterii esențiale:</b><br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Durere abdominală<br>Nu necesită analgezie regulat<br>Funcție endocrină și exocrină păstrate<br>Fără leziuni peripancreatice                                                                                         |
| <b>Forma moderată. Cinci criterii esențiale:</b><br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Durere abdominală<br>Utilizare regulată (săptămânală) de analgezice opioide<br>Dovezi ale alterării funcției endocrine/exocrine<br>Fără leziuni peripancreatice                                                    |
| <b>Stadiu final.</b><br>Elemente de PC la examinarea ERCP/IRM/CT<br>Unul sau mai multe dintre următoarele leziuni extrapancreatice<br>- Stricturi biliare<br>- Hipertensiune portală segmentară<br>- Stenoza duodenală<br><b>Plus cel puțin un criteriu dintre următoarele:</b><br>- Diabet zaharat<br>- Steatozee |
| ERCP: colangiopancreatografia endoscopică retrogradă<br>IRM: imagistica prin rezonanță magnetică<br>CT: tomografie computerizată                                                                                                                                                                                   |

- **După pancreatectomie**, IPE este cea mai frecventă complicație, dar nu întotdeauna imediată, cu excepția pancreatectomiilor totale. IPE este gestionat cu enzime pancreatice de substituție.

- **Cancerul de pancreas:** evaluarea stării nutriționale a pacienților cu cancer pancreatic trebuie făcută întotdeauna cu grijă, în explorarea și urmărirea pre-terapeutică, fie la pacienții care pot fi operați, fie la cei care nu sunt rezecabili. Diagnosticul și gestionarea IPE ar trebui să fie cât mai timpuriu posibil întrucât aceasta face parte din tratamentul suportiv. Acestea vizează

îmbunătățirea calității vieții și a toleranței, precum și creșterea aderenței la tratamentele antitumorale.

#### **IV. Criterii de includere:**

- Vârsta: fără limite de vârstă.
- Elastaza fecală sub 100  $\mu\text{g/g}$  de scaun.
- Elastaza fecală între 100 - 200  $\mu\text{g/g}$  în prezența semnelor clinice sugestive, la pacienți cu o cauză diagnosticată a IPE sau în prezența altor teste de laborator ce indică un sindrom de malabsorbție.
- Prezența cancerului pancreatic
  - Cancerul local avansat sau metastatic indiferent de localizare - tratamentul substitutiv enzimatic se administrează întotdeauna
  - Cefalic - independent de stadiul bolii și independent de valoarea elastazei fecale
  - Corporeo-caudal - în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție pozitive
- Rezecția pancreatică
- în prezența semnelor clinice sugestive sau a unor teste de malabsorbție 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. Reacții adverse severe - nu sunt descrise (posibile reacții anafilactice).
- d. Riscuri potențiale importante pe termen lung: colopatie fibrozantă.

#### **VI. Tratament** (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

- Doza inițială recomandată de enzime, în funcție de greutate, este de 500 U-FE/kg/masă. Doza necesară pentru o masă este cuprinsă între 25.000 și 80.000 de U-FE și o jumătate de doză pentru o gustare (3 mese și 2 gustări).
- Dozajul se stabilește în funcție de severitatea simptomelor iar dispariția steatoreei la pacienți 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 crește doza dacă este necesar.
- Pentru pacienții la care indicația 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 și periodicitate)

- Parametrii clinici:
  - Optimizarea statusului nutrițional
  - 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 prezența stabilității clinice).
- Non-responder: nu există criterii de excludere/renunțare la medicația cu pancreatină.

#### **VIII. Terapia adjuvantă recomandată în completarea tratamentului cu pancreatină**

- dieta - include abținerea de la alcool, abținerea la tutun, fracționarea meselor (mese reduse cantitativ, mai frecvente). Se recomandă o dietă normolipidică bogată în trigliceride cu lanț mediu.
- suplimentare vitaminică → vitamine liposolubile A, D, E, K (pot fi administrate inițial parenteral).

**IX. Medici prescriptori:** Tratamentul se inițiază de medicii din specialitatea gastroenterologie, medicină internă, oncologie și poate fi continuat și de medicii de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

**Date despre hemofilia A congenitală:**

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socioeconomic.

Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.

**Complicații ale hemofiliei:**

Expunerea la concentratele de factor VIII poate fi asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine inefficient. Frecvența inhibitorilor este de aproximativ 15 - 30% la pacienții cu hemofilie A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienții cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitări din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții.

**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 frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII. Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu factorul VIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

**I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)**

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficiență congenitală de factor VIII), care prezintă inhibitori de factor VIII.

2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A severă (deficiența congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitor de factor VIII.

3. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru episoadele de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), care nu prezintă inhibitori de factor VIII, având forme moderate ale bolii ( $FVIII \geq 1\%$  și  $\leq 5\%$ ), cu fenotipul sângerării sever.

## **II. Criterii de includere**

1. **Hemofilie A cu inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:

- care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
- care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic ("la nevoie") sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).

2. **Hemofilie A fără inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:

- care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe ( $FVIII < 1\%$ ) sau forme moderate ale bolii ( $FVIII \geq 1\%$  și  $\leq 5\%$ ) cu fenotipul sângerării sever, nou diagnosticați sau
- care nu prezintă inhibitori de FVIII, având forme severe ( $FVIII < 1\%$ ) sau forme moderate ale bolii ( $FVIII \geq 1\%$  și  $\leq 5\%$ ) 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 substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

## **IV. Tratament**

### **Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:**

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanțe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa și rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă inițierii terapiei cu emicizumab.

Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.

**Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate și 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 aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

#### **Doza de întreținere:**

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 întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

### **Calcularea dozelor:**

**Doza** (exprimată în mg) și **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 întreținere** 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 săptămâna 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 ÷ concentrația flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentrații de emicizumab (30 mg/ml și 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecție.

**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 injecțiile 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 obișnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

**V. Monitorizarea (clinică și de laborator) tratamentului cu emicizumab**

Pe baza studiilor preclinice, s-a precizat posibilitatea apariției fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab crește potențialul 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.

Experiența în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.

Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influențate de prezența emicizumab, sunt menționate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătățire 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 influențate și neinfluențate de emicizumab**

| Rezultate influențate de emicizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Rezultate neinfluențate de emicizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Timp de tromboplastină parțial activat (aPTT)<br>- Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII<br>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT<br>- Test pe baza aPTT de determinare a rezistenței la proteina C activată (APC-R)<br>- Timp de coagulare activat (ACT) | - Teste Bethesda (substrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII<br>- Timpul de trombină (TT)<br>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT<br>- Testele cromogenice cu reactivi bovini pentru FVIII<br>- Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)<br>- Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210) |

## **VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)**

### **1. Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți 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 puțin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți 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 inițială. 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 pacienții aflați în tratament cu emicizumab trebuie evitată, iar rFVIIa trebuie să fie prima opțiune pentru tratament.**

- Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și 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 agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului cu expertiză în domeniu, luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.**

- **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă asigură eficiența hemostatică (în cazul pacienților cu titru mic de inhibitori).** Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

### **2. Pacienți cu hemofilie A severă fără inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienții tratați cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienților cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituție cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienții aflați 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 pacienți.

a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab transforma fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.

b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea trebuie să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (cu utilizarea de teste cromogenice de evaluare a FVIII).



## **VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab**

Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervențiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienții au avut intervenții chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

- Intervențiile chirurgicale trebuie să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator.
- Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.
- Emicizumab în monoterapie - această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele recomandate de ghidurile internaționale pentru pacienții cu hemofilie suptuși intervențiilor chirurgicale.
- Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII, la pacienții cu hemofilie fără inhibitori sau cu titru mic de inhibitori tratați adițional cu concentrat de FVIII sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.
- **Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților cu inhibitori trebuie să li se administreze factor rFVIIa , pre și post operator, conform ghidurilor internaționale, pentru a menține hemostaza în parametrii de eficiență vizată.**
- Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate/mortalitate.

## **VIII. Întreruperea tratamentului**

Pacienții care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizați pentru apariția evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa și să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotică (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

## **IX. Reluare tratament**

După rezoluția MAT, medicii și pacienții/apartinătorii trebuie să analizeze, în funcție de caz, riscurile și beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

## **X. Prescriptori**

Medici cu specialitatea hematologie, **oncologie și hematologie pediatrică** sau medicii cu specialitatea pediatrie, medicină internă în baza scrisorii medicale/recomandării/biletului de externare emisă/emis de de un medic cu specialitatea hematologie sau **oncologie și hematologie pediatrică**.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 272, cod (A16AA04): DCI  
MERCAPTAMINUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 1.098/647/2021 de la data de 14 iulie 2021.

## **Introducere**

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 și deces prematur.

Se manifestă încă din fragedă copilărie și e produsă de acumularea anormală de cistină în celule și insuficiență renală progresivă. CN este extrem de rară, afectând doar unul la 100.000 - 200.000 de nou-născuți vii și are o prevalență de aproximativ la un milion de locuitori. În anul 2014 existau aproximativ 2000 de pacienți cu această boală în lume. În ceea ce privește România, nu sunt disponibile date epidemiologice, deoarece Institutul Național de Statistică nu raportează cazurile de cistinoză nefropatică. Numărul estimat al pacienților cu cistinoză nefropatică în România, ar fi undeva între 30 și 40 de cazuri.

CN este o boală genetică de stocare lizozomală cauzată de o mutație a genei CTNS; această mutație determină o scădere marcată a cistinozinei, proteina care transportă cistina în afara lizozomilor. Cistina se acumulează în interiorul lizozomilor unde formează cristale, odată cu creșterea concentrației sale, producând afectarea și insuficiența structurilor renale și mai târziu a altor organe.

Fără tratament, evoluția bolii este necruțătoare, spre deces. Speranța de viață a pacienților cu CN este mult mai mică decât a populației generale. Fiind o boală cronică care afectează în final mai multe organe și sisteme, CN reprezintă o povară grea asupra pacienților și a familiilor/îngrijitorilor acestora. Pacienții suferă de o scădere semnificativă a calității vieții lor legată de starea de sănătate și de o afectare a funcțiilor cognitive și comportamentale, a școlii, comparativ cu colegii lor de vârstă și sex.

Momentan nu există tratament curativ pentru CN. Tratamentul bolii se concentrează pe prevenirea și întârzierea complicațiilor renale și extra renale, precum și pe creșterea speranței de viață. Tratamentul de eliminare a cistinei cu cisteamină, care facilitează eliminarea cistinei lizozomale din majoritatea țesuturilor reprezintă terapia esențială în CN. Tratamentul precoce și adecvat cu cisteamină este esențial pentru obținerea unor rezultate clinice optime și o îmbunătățire 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 viață, cauza principală fiind afectarea capacității de reabsorbție la nivelul tubilor proximali, ce conduce la un sindrom Fanconi. Sindromul Fanconi este o afectare gravă a tubilor proximali renali în care importanți nutrienți și ioni (glucoză, bicarbonați, fosfați, acid uric, potasiu și sodiu) sunt excretați anormal în urină. Excreția excesivă a sodiului și a apei duce la poliurie, polidipsie și deshidratare acută. Anterior posibilității de transplant renal, majoritatea copiilor cu CN cedau sub povara bolii undeva în jurul vârstei de 10 ani, ca o consecință directă a sindromului Fanconi. Deficitul de creștere și 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 și hipouricemie. Declinul progresiv al funcției de filtrare glomerulară începe după vârsta de 6 ani și duce către insuficiență renală (boală cronică de rinichi) în jurul vârstei de 10 ani. Deși transplantul renal vindecă sindromul Fanconi, el nu elimină nici complicațiile rezultate în urma insuficienței renale de lungă durată - cum ar fi

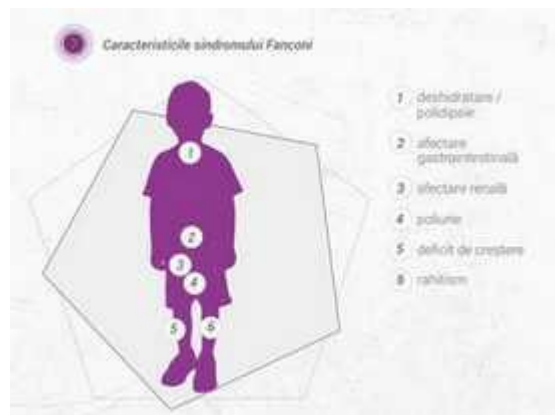
osteodistrofia renală, nici complicațiile la nivelul altor organe și sisteme. Chiar și după transplant renal, pacienții cu CN continuă să aibă manifestări extra renale.

Cistinoza nefropatică reprezintă o povară grea pentru pacienți și familiile acestora. Complicațiile bolii necesită un management complex și costisitor, precum dializă și/sau transplant renal. CN reprezintă de asemenea o povară economică substanțială asupra sistemului de sănătate, constând în costul pentru terapia de substituție renală, spitalizări, tratamente concomitente și pierderea productivității pentru viitor.

### 1. Principalele manifestări din CN:

#### a) Simptome renale

- **Sindromul Fanconi** este caracterizat de insuficiența generalizată a tubilor proximali în a resorbi apă, electroliți, bicarbonați, calciu, glucoză, fosfați, carnitină, aminoacizi și alte proteine. Poate cauza poliurie, polidipsie, vărsături, constipație și deshidratare. Deteriorarea tubulară renală prezentă la momentul diagnosticului este de cele mai multe ori ireversibilă. Se asociază cu atrofie și moarte prematură a celulelor renale.



#### b) Simptome extrarenale

- Pacientul cu cistinoză, tipic, are părul blond deschis și ochii albaștri, deși boala poate să apară și la bruneti.
- Retardul de creștere este cea mai comună trăsătură, pacienții atingând la vârsta adultă o talie cuprinsă între 124 și 136 de cm.
- Ochii sunt afectați timpuriu prin depunerea cistinei în corneea și conjunctivă, ceea ce duce la apariția fotofobiei, lăcrimării excesive și uneori a blefarospasmului. Pot să apară depigmentări retiniene neregulate și periferice și poate fi necesară corectarea vederii la copiii de peste 10 ani.
- Alte complicații extrarenale sunt: hepatomegalia, splenomegalia, hipotiroidismul, miopatia, diabetul zaharat insulino-dependent (secundar uneori dializei peritoneale folosind soluții glucozate sau transplantului renal, după corticoterapie și în unele cazuri, tranzitor), niveluri plasmatice scăzute ale testosteronului la băieți și pubertatea întârziată, afectări ale sistemului nervos central (după vârsta de 20 de ani) incluzând calcificări sau atrofie cerebrală, dificultăți de mers, înghițire, pierderea progresivă a vorbirii și diminuarea funcțiilor intelectuale, chiar orbirea.
- În mod particular copiii pot prezenta apetit capricios, cu preferințe pentru mâncare sărată, condimentată și fierbinte și pentru anumite alimente încă de la vârsta de 2 ani.
- În forma intermediară, din adolescență, evoluția clinică este mai blândă, primele simptome apar în jurul vârstei de 8 ani, manifestările sindromului Fanconi fiind mai puțin severe, iar insuficiența renală terminală apare după vârsta de 15 ani.

## 2. Criterii de confirmare a diagnosticului CN:

- **Genetic:** Gena CTNS, care codifică cistinoză, este localizată pe brațul scurt al cromozomului 17 (p13). Cea mai frecventă mutație din Europa de Nord este o ștergere de 57 de kb care reprezintă aproximativ 75% din toate cazurile de cistinoză nefropatică. Diagnosticul trebuie confirmat cât mai curând posibil, deoarece inițierea timpurie a tratamentului cu cisteamină are un impact considerabil asupra prognosticului pe termen lung. Diagnosticul se poate stabili și prenatal prin analiza mostrelor de ADN izolate din vilozitățile corionice sau din celulele prezente în lichidul amniotic.

- **Serologic:** diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea cistinei leucocitare (CL) cu valori crescute. Determinarea CL necesită laboratoare specializate și trebuie utilizate valorile de referință locale.

Dozarea CL în PMN (nmol cistina/mg proteina):

- Subiecți sănătoși 0.04 - 0.16
- Heterozygoti 0.14 - 0.57
- Pacienți cu diagnostic pozitiv > 1

Dozarea CL în fibroblaști (nmol cistina/mg proteina):

- Subiecți sănătoși 0 - 0.23
- Pacienți cu diagnostic pozitiv > 2.5

**Oftalmologic:** confirmarea cristalelor de cistină corneene, prin examenul lămpii cu fantă. Cristalele de cistină din corneea pot să nu fie evidente în primele luni de viață, dar sunt întotdeauna prezente spre vârsta de 16 luni la pacienții netratați.

**Analize complementare:** Sumarul de urină prezintă, de obicei, o importanță specifică scăzută, remarcându-se glucozurie excesivă și albuminurie ușoară. Creatinina serică este în general normală la copiii mici, cu excepția cazului în care pacienții sunt deshidratați.

## 3. Indicațiile 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 și astfel reducând dăunătoarea acumulare a cistinei. Transplantul renal și terapia CDT de lungă durată au crescut speranța de viață a pacienților 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 eficienței tratamentului se face prin măsurarea valorilor cistinei leucocitare. Tratamentul cu cisteamină a ajutat în particular la îmbunătățirea funcției renale, întârziind progresia către boală cronică de rinichi. Totuși, aderența strictă la tratament și terapia de lungă durată cu cisteamină sunt absolut necesare pentru a menține valorile cistinei cât mai aproape de normal; se întârzie astfel și alte complicații ale bolii, cum ar fi diabetul zaharat și tulburările neuromusculare. Stricta aderență la posologia de cisteamină este extrem de importantă, regularitatea tratamentului stând la baza eficacității 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 și hepatice) la pacienții cu cistinoză nefropatică și întârzie dezvoltarea insuficienței renale și **progresia către boală renală în stadiu final**, în cazul în care tratamentul este inițiat în primele faze ale bolii.

## II. Stabilirea schemei de tratament cu cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat în CN:

**Obiectivul terapeutic:** tratamentul cu **cisteamină sub forma de mercaptamină bitartrat** trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cistinozei.

- **Trecerea pacienților de la capsule de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată**

Pacienții cu cistinoză care utilizează cisteamină bitartrat cu eliberare imediată pot fi trecuți 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 și administrată o dată la 12 ore. Doza maximă recomandată de cisteamină este de 1,95 g/m<sup>2</sup>/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m<sup>2</sup>/zi. Pacienților care sunt trecuți de la cisteamină bitartrat cu eliberare imediată la cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat trebuie să li se măsoare concentrațiile de cistină leucocitară la 2 săptămâni, iar apoi la fiecare 3 luni, pentru evaluarea dozei optime, astfel cum a fost descris mai sus.

- **Pacienți adulți diagnosticați recent** trebuie să înceapă cu administrarea cu 1/6 până la 1/4 din doza de întreținere țintă pentru cisteamină sub formă de mercaptamină bitartrat. Doza de întreținere țintă este de 1,3 g/m<sup>2</sup>/zi, împărțită în două doze administrate la fiecare 12 ore. Doza trebuie crescută dacă există un grad adecvat de toleranță și dacă concentrația 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<sup>2</sup>/zi. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m<sup>2</sup>/zi.

- **Copii și adolescenți diagnosticați recent:** doza de întreținere țintă de 1,3 g/m<sup>2</sup>/zi poate fi aproximată în conformitate cu tabelul următor care ține cont de suprafață și 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 concentrației țintă de cistină leucocitară. Nu se recomandă utilizarea dozelor mai mari de 1,95 g/m<sup>2</sup>/zi

**Grupe speciale de pacienți:**

- **pacienți cu tolerabilitate scăzută** au totuși beneficii semnificative în cazul în care concentrațiile 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<sup>2</sup>/zi pentru a se atinge această valoare. Doza de 1,95 g/m<sup>2</sup>/zi de cisteamină bitartrat cu eliberare imediată a fost asociată cu o creștere a ratei de întrerupere a tratamentului din cauza intoleranței și cu o incidență crescută a reacțiilor adverse. În cazul în care cisteamina este greu tolerată inițial din cauza simptomelor de la nivelul tractului gastrointestinal sau a erupțiilor cutanate tranzitorii, tratamentul trebuie întrerupt temporar, iar apoi reluat la o doză mai mică, urmată de creșterea progresivă până la valoarea dozei adecvate.

- **pacienți care efectuează ședințe de dializă sau post-transplant:** ocazional, s-a observat că unele forme de cisteamină sunt mai puțin tolerate (adică provoacă mai multe reacții adverse) la

pacienții care efectuează ședințe de dializă. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă a concentrațiilor de cistină leucocitară.

- **pacienți cu insuficiență renală:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.
- **pacienți cu insuficiență hepatică:** în general, ajustarea dozelor nu este necesară, dar concentrațiile de cistină leucocitară trebuie monitorizate.

#### **Mod de administrare:**

- Acest medicament poate fi administrat prin înghițirea capsulelor intacte, precum și prin presărarea conținutului capsulelor (granule cu înveliș de protecție gastro-rezistent) pe alimente sau prin administrarea prin sondă gastrică. Capsulele sau conținutul acestora nu trebuie zdrobite sau mestecate.

- Doze omise: dacă o doză este omisă, aceasta trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. Dacă pacientul își amintește de omiterea dozei cu mai puțin de patru ore înainte de următoarea doză, va renunța la doza omisă și va reveni la schema obișnuită 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 înghețate, cum este înghețata. Pacienții trebuie să încerce să evite în mod constant mesele și produsele lactate timp de cel puțin 1 oră înainte și 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 carbohidrați) 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 și reproductibil în timp. La copiii cu vârsta de aproximativ 6 ani sau mai mici la care există riscul de aspirație, capsulele trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe alimente sau în lichidele enumerate mai jos.

- Presărarea pe alimente: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și 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 și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

- Administrarea prin intermediul sondelor de hrănire: capsulele pentru doza de dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat pe aproximativ 100 de grame de sos de mere sau jeleu de fructe. Se amestecă ușor conținutul în alimentul moale, creând un amestec de granule de cisteamină și 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 și poate fi ținut 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 dimineață sau cea de seară trebuie deschise, iar conținutul acestora trebuie presărat în aproximativ 100 - 150 ml de suc de fructe acid sau apă. Mai jos sunt prezentate opțiuni de administrare a dozei: • opțiunea 1/seringă: se amestecă ușor timp de 5 minute, apoi se aspiră amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă într-o seringă pentru

administrare. • opțiunea 2/cană: se amestecă ușor timp de 5 minute într-o cană sau se agită ușor timp de 5 minute într-o cană acoperită (de exemplu, cană cu capac și cioc). Se bea amestecul de granule de cisteamină și suc de fructe acid sau apă. Amestecul trebuie administrat (băut) în decurs de 30 de minute de la preparare și trebuie ținut la frigider din momentul preparării până în momentul administrării.

### **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 șoc anafilactic.
3. Sindrom tip Ehlers-Danlos cu afectare tegumentară, de exemplu decolorarea pielii.
4. Colonopatie fibrozantă: modificări în obiceiurile intestinale obișnuite sau alte semne/simptome sugestive pentru colonopatie fibrozantă.
5. Encefalopatie manifestata prin letargie, somnolență, depresie, convulsii
6. Teratogenicitate: dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, se recomandă întreruperea pe perioada sarcinii și alăptării, după consultarea în prealabil a medicului curant și obstetrician.
7. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

### **IV. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU CN LA INIȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU CISTEAMINĂ SUB FORMĂ DE MERCAPTAMINĂ BITARTRAT**

|              |                                                                                                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>COPIL</b> | <b>De 4 ori pe an</b>                                                                                                      |
|              | <b>Creștere și nutriție</b>                                                                                                |
|              | <b>Analize de biochimie din sânge și evaluarea funcției renale</b>                                                         |
|              | <b>Evaluarea funcției tiroidiene, a toleranței la glucoză și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)</b> |
|              | <b>De 2 ori/an</b>                                                                                                         |
|              | <b>Măsurarea valorilor cistinei leucocitare și ajustarea dozelor de tratament</b>                                          |
|              | <b>Cel puțin o dată pe an</b>                                                                                              |
|              | <b>Examinare oftalmologică</b>                                                                                             |
|              | <b>Status neurocognitiv</b>                                                                                                |
| <b>ADULT</b> | <b>Cel puțin o dată pe an</b>                                                                                              |
|              | <b>Examinare oftalmologică</b>                                                                                             |
|              | <b>Măsurarea valorilor cistinei leucocitare și ajustarea dozelor de tratament</b>                                          |
|              | <b>Analize de biochimie din sânge și evaluarea funcției renale</b>                                                         |
|              | <b>Evaluare endocrinologică (tiroidă, pancreas, gonade)</b>                                                                |
|              | <b>Examinare neurologica/musculara</b>                                                                                     |
|              | <b>Evaluarea funcției pulmonare (spirometrie)</b>                                                                          |
|              | <b>Pacienții cu transplant renal urmăriți de către nefrologi</b>                                                           |
|              | <b>Consiliere cu privire la problemele sociale și ocupaționale</b>                                                         |

| Evaluare                     | Obiective, criterii și mijloace                                                                                                 | Periodicitatea evaluării, Recomandări                                                                                              |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generală                     | Genotip<br>Anamneză<br>Examen clinic obiectiv (greutate, înălțime)                                                              | Inițial<br>Inițial<br>Inițial, la fiecare 3/6/12 luni                                                                              |
| Nefrologică                  | Cistina leucocitară<br><br>Alterarea funcției renale.<br>Examen de urină, Urocultură,<br>Creatinină<br>Evaluare post-transplant | Inițial, la fiecare 6/12 luni/*)<br><br>Inițial, la fiecare 3/6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 3/6/12 luni<br>În funcție de caz/*) |
| Digestivă                    | Hepato-splenomegalie,<br>Transaminaze (ALAT, ASAT)<br>Ecografie hepato-splenică<br>(volum hepatosplenic)                        | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial/*)                                                                                    |
| Afectarea funcției pulmonare | Spirometrie                                                                                                                     | Cel puțin o dată/an/*)                                                                                                             |
| Afectarea funcției cognitive | Evaluare psihologică                                                                                                            | Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                      |
| Neurologică                  | Examen clinic<br>RMN cerebral                                                                                                   | Inițial, la fiecare 6/12 luni*)                                                                                                    |
| Oftalmologică                | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic, examenul lămpii cu fantă                                                   | Inițial/12 luni/*)                                                                                                                 |
| Endocrinologică              | Evaluarea funcției tiroidiene, a toleranței la glucoză și a dezvoltării pubertare (dacă pacientul are peste 10 ani)             | Inițial/3/12 luni/*)                                                                                                               |
| Efecte adverse ale terapiei  | Raportare la Agenția Națională a medicamentului                                                                                 | Monitorizare continuă                                                                                                              |

\*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale sau cerebrovasculare

## V. Prescriptori

Medicii din specialitățile: nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, genetică medicală, medicină internă.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 273 cod (N07XX07): DCI FAMPRIDINE\*)

\*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.

## I. Definiția afecțiunii:

Scleroza multiplă (SM) reprezintă o patologie autoimună cronică inflamatorie a sistemului nervos central. În SM, sistemul imun atacă tecile de mielină, oligodendrocitele și axonii cauzând deficit neurologic, tulburări psihice și de cogniție. SM a fost clasificată conform evoluției clinice în: recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recurentă.

Dificultatea la mers este frecventă la pacienții cu SM și are un impact major asupra calității vieții.



Dizabilitatea la mers reprezintă o povară economică și socială, conducând la pierderea productivității și a independenței.

## **II. Stadializarea afecțiunii:**

Scala extinsă de măsurare a gradului de dizabilitate (EDSS - Expanded Disability Status Scale) va fi folosită ca și instrument de evaluare. EDSS variază de la 0 la 10 în unități incrementale de 0,5 care reprezintă în mod secvențial niveluri mai ridicate de dizabilitate, în care 0 se referă la examinarea neurologică normală și 10 se referă la decesul cauzat de scleroză multiplă.

Tratamentul poate fi administrat pacienților diagnosticați cu scleroză multiplă care prezintă invaliditate la mers evaluată prin scala EDSS 4-7, la pacienții adulți cu scleroză multiplă.

## **III. Criterii de includere**

- Vârsta: peste 18 ani
- Diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă, secundar progresivă, primar progresivă și progresiv-recidivantă conform criteriilor McDonald 2017 revizuite, în urmă cu cel puțin 3 luni
- Scor EDSS între 4.0 - 7.0 (inclusiv)
- Prezența dificultăților la mers

## **IV. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate cunoscută la fampiridină, substanțe care conțin piridină, sau orice alt ingredient aflat în compoziția tabletei de Fampiridină
- Pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (Clearance al creatininei < 80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Utilizarea concomitentă cu medicamente care acționează 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.
- Pacienții care prezintă crize convulsive în antecedente sau în prezent.

## **V. Modalitate de administrare (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)**

- **Doza:** 10 mg de două ori pe zi, administrat la interval de 12 ore (un comprimat dimineața și unul seara)
- Nu este necesară administrarea cu frecvență 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 apariția beneficiilor clinice în decurs de 2 până la 4 săptămâni
- În cazul evidențierii beneficiului clinic, tratamentul se poate continua până la o durată de minim 6 luni.
- **Durata medie a tratamentului:** Până la declinul abilității la mers.

## **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Se recomandă utilizarea unei evaluări a capacității de mers, de exemplu Testul mersului pe jos cronometrat, pe o distanță 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:**

- Reacții adverse severe
- Comorbidități - Insuficiență renală severă (Clearance al creatininei < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>);
- Pacienți care dezvoltă crize convulsive pe perioada tratamentului (tratamentul cu fampiridină crește riscul de apariție a crizelor convulsive, trebuind administrat cu precauție în prezența factorilor de risc care ar putea scădea pragul de apariție)

- Non-responder: La pacienții care prezintă un declin al abilității la mers, cu absența îmbunătățirii scorului T25FW sau MSWS-12 cu cel puțin 20% față de săptămâna 0 la două săptămâni de la inițierea tratamentului se vor căuta alte cauze etiologice, respectiv se va sista tratamentul timp de două săptămâni, cu reevaluare ulterioară a simptomatologiei.

#### **VII. Reluare tratament (condiții)**

- După perioada de wash-out de două săptămâni la pacienții non-responder se face reevaluarea stării de dizabilitate a pacientului prin scorul T25FW și MSWS12. La constatarea îmbunătățirii dizabilității cu cel puțin 20% față de săptămâna 0, se consideră că pacientul prezintă beneficiu clinic și va continua tratamentul pentru cel puțin 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 experiență în tratamentul sclerozei multiple.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 274 cod (B01AF03): DCI EDOXABANUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021 și abrogat prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (C10AX13): DCI EVOLOCUMAB\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.

#### **I. Indicații și criterii de includere**

Adulți (vârsta  $\geq 18$  ani) cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă sau non-familială) sau dislipidemie mixtă

Evolocumab este indicat ca adjuvant la dietă la adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială) sau cu dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipemizante la pacienți la care nu a fost posibilă obținerea valorilor țintă ale LDL-colesterolului cu o statină administrată în doză maximă tolerată, sau

- în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipemizante la pacienți cu intoleranță la statine sau la care este contraindicată administrarea de statine.

Diagnosticul de hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă primară se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și 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 colestactice, utilizarea de medicamente cu potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.

#### **II. Doze și 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.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

| Clase de risc             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ținta de LDL-colesterol                                           |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>RCV foarte crescut</b> | Indivizi cu cel puțin una din următoarele:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• BCV aterosclerotică documentată clinic sau imagistic inechivoc. BCV aterosclerotică documentată clinic include SCA (IMA sau angină instabilă), angina stabilă, proceduri de revascularizare coronariană, AVC și AIT și BAP. BCV documentată imagistic include plăci semnificative (&gt; 50% stenoză) la coronarografie sau CT cardiac sau ultrasonografia arterelor carotide.</li> <li>• DZ cu afectare de organ țintă sau <math>\geq 3</math> FR majori sau DZ tip 1 și durată &gt; 20 de ani</li> <li>• BRC severă (RFG<sub>e</sub> &lt; 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• Hipercolesterolemie familială cu BCV sau alt FR major</li> <li>• SCORE <math>\geq 10\%</math>.</li> </ul> | < 55 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament |
| <b>RCV crescut</b>        | Indivizi cu:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel marcat crescut al unui factor de risc, în mod particular valorile colesterolului &gt; 310 mg/dL sau LDL colesterol &gt; 190 mg/dL sau TA <math>\geq 180/110</math> mmHg</li> <li>• Hipercolesterolemie familială fără alt FR major</li> <li>• Pacienții cu DZ cu durată <math>\geq 10</math> ani, fără afectare de organ-țintă și cu FR adiționali</li> <li>• BRC moderată (RFG<sub>e</sub> = 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE <math>\geq 5\%</math> și &lt; 10%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        | < 70 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament |
| <b>RCV moderat</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienți cu DZ tineri (&lt; 35 ani în DZ tip 1, &lt; 50 ani în DZ tip 2), cu durată &lt; 10 ani și fără FR adiționali</li> <li>• SCORE <math>\geq 1\%</math> și &lt; 5%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | < 100 mg/dl                                                       |
| <b>RCV scăzut</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE &lt; 1%</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | < 116 mg/dl                                                       |

Durata tratamentului este pe termen nedefinit (pe toată durata vieții), cu excepția situațiilor în care apare intoleranță, contraindicații.

Evolocumab se administrează sub formă de injecție subcutanată la nivelul coapsei, abdomenului sau regiunii superioare a brațului. 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 injecției la fiecare administrare. Evolocumab nu trebuie administrat injectabil în zone cu boli sau leziuni cutanate active, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate, echimoze, eritem, inflamații sau infecții cutanate. Nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente injectabile în același loc de administrare a injecției.

### III. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### IV. Precauții de administrare

Evolocumab trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### V. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

### VI. Prescriptori

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog cardiolog sau internist precum și cu posibilitatea continuării de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.667/813/2021 de la data de 2 septembrie 2021.

### **I. Indicația terapeutică**

1. Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic rezistent la castrare** (nmCRPC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, 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 bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)

### **II. Criterii de includere**

#### **Indicația 1:**

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic - cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2 cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boală metastatică**, conform definițiilor de mai jos:

- **cancerul de prostată rezistent la castrare, non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020) printr-un **nivel al testosteronului < 50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru)** asociat cu **progresia biochimică**, adică **3 creșteri consecutive ale PSA** la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând **două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică)** și un **PSA > 2 ng/ml**.\*).

- **riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță** a fost apreciat în trialul clinic de înregistrare pentru această indicație (SPARTAN) prin **timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni**; se consideră ca pacienții care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

---

\*) Criteriul "**o valoare PSA > 2 ng/ml**", din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimină cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.

#### **Indicația 2:**

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- cel puțin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
- pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)

### **II. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- pacienți care întrețin relații sexuale cu parteneri aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamidă.

- tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
- tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galeterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
- afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologica (ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)\*);
- hipertensiune arterială necontrolată\*);
- antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția 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 prezența acestor criterii poate fi ignorată, în cazurile în care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri și va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamidă).

### **Doar pentru indicația 1:**

- chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

### **Doar pentru indicația 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 și/sau viscerale în absența 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 înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
- La pacienții 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 aceleiași 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 reacție adversă cu grad de toxicitate  $\geq 3$  sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă și nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad  $\leq 1$ , apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

## **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți 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 potențialul de apariție a torsadei vârfurilor.

### **Categorii speciale de pacienți**

- **Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- **Copii și adolescenți:** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți
- **Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală

ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.

• **Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

### **Atenționări speciale - riscul pentru apariția convulsiilor**

• Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii. Nu există experiență clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienții care au prezentat convulsii.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

### **Monitorizarea tratamentului:**

#### **Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului\*):**

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie - la recomandarea medicului curant;
- PSA;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
- evaluare neurologică (pentru excluderea unor posibili factori predispozanți pentru convulsii)

#### **Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului\*):**

- hemoleucograma și analize biochimice la recomandarea medicului curant;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică periodică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; IRM).

---

\*) medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient în parte.

## **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

### **Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamidă:**

- progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicația 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicația 2).

• PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei în studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz în parte, dacă variația în creștere a PSA (în

absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamidă.

- decizia medicului sau a pacientului.
- toxicitate semnificativă - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

#### **VIII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 277 cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

#### **I. Indicații:**

Prevenirea și tratamentul deficitului clinic de vitamina B1, care nu se poate remite prin măsuri dietetice la pacienții cu diabet zaharat. Tratamentul neuropatiilor și a tulburărilor cardiovasculare care sunt induse de carența de vitamina B1 la pacienții cu diabet zaharat.

#### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

- pacienți cu diabet zaharat și cu deficit clinic de vitamina B1
- pacienții cu diabet zaharat cu diagnostic de neuropatie și/sau tulburări cardiovasculare induse de deficitul de vitamina B1

#### **III. Doze și mod de administrare:**

Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 300 mg, odată pe zi, la persoanele adulte cu vârstă peste 18 ani.

#### **IV. Monitorizarea tratamentului:**

După 4 săptămâni de la inițierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea de benfotiamină.

#### **V. Contraindicații:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.
- la pacienții cu insuficiență hepatică se impune administrarea cu precauție a benfotiaminei

#### **VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu benfotiamina va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

#### **VIII. Prescriptori:**

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 278 cod (A11DBN1): DCI COMBINAȚII\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

#### **I. Indicații:**

Pacienți cu diabet zaharat cu polineuropatie diabetica și/sau alte afecțiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamina B1 (tiamina) și vitamina B6 (piridoxina).

#### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

- pacienții adulți, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu deficit clinic de vitamina B1 și B6

- pacienții adulți, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu diagnostic de neuropatie și/sau boli ale sistemului nervos induse de deficitul de vitamina B1 și B6.

### **III. Doze și mod de administrare:**

Doza uzuală este dependentă de concentrația 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 puțin severe și 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 crescută 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/afecțiuni acute : 1 ml (1 fiolă) soluție injectabilă Milgamma NA o dată pe zi

- pentru tratamentul de întreținere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluție injectabilă Milgamma NA, săptămânal.

### **IV. Monitorizarea tratamentului:**

După 4 săptămâni de la inițierea terapiei, se reevaluează răspunsul terapeutic la administrarea de combinații.

### **V. Contraindicații:**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.

- tumori maligne

### **VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația de vitamina B1 și B6 va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

### **VIII. Prescriptori:**

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOTOCOG ALFA PEGOL\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

**1. Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.**

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- **forma ușoară**, 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 Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporția formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.<sup>i)</sup>

<sup>i)</sup> 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 tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 și 3).

**Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare**

| Severitatea Hemofiliei<br>(nivelul factorului VIII în procente) | Caracteristicile sângerării                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severă (F VIII < 1%)                                            | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată     |
| Moderată (F VIII 1 - 5%)                                        | Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale |
| Ușoară (F VIII- 40%)                                            | Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale                        |

**Tabel nr. 2: Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare**

| Localizarea hemoragiilor | Frecvența (%) |
|--------------------------|---------------|
| Hemartroze               | 70 - 80       |
| Hemoragii musculare      | 10 - 20       |
| Alte hemoragii majore    | 5 - 10        |
| Hemoragii SNC            | < 5           |

**Tabel nr. 3: În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol**

|                               |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Hemoragii severe              | Hemoragii care pun viața în pericol |
| Articulații                   | Cerebrale (SNC)                     |
| Musculatura și țesuturile moi | Gastrointestinale (GI)              |
| Bucale/nazale/intestinale     | Gât/faringe                         |
| Hematurie                     | Traumatisme severe                  |

## 3. Protocol de diagnostic inițial 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 și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA);
- timp de consum de protrombină;
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
- determinarea concentrației 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 concentrației 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 și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX.

## **II. INDICAȚII TERAPEUTICE:**

**Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).<sup>ii)</sup>**

Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire 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. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.<sup>iii)</sup>

<sup>ii)</sup> RCP, Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf), p.3.

<sup>iii)</sup> RCP, Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](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:

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

### 2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbit 80;  
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;  
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani.

## IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU RURIOTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

### 1. Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

### 2. Mod de administrare

Ruriotocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

### 3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definit a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an;

- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **40 până la 50 UI de Ruriotocog alfa pegol per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile**. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.<sup>iv)</sup>

În cadrul studiului CONTINUATION, pacienții cu vârsta  $\geq 12$  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 și, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.<sup>v)</sup>

---

<sup>iv)</sup> RCP, Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf), p.4.

<sup>v)</sup> Chowdary, P, Mullins, ES, Konkle, BA, et al.: Long-term safety and efficacy results from a phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of ruriotocog 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 observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

**Unități internaționale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5**

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității 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 % față 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 și în intervențiile chirurgicale:

**Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic**

| Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală                                                                                                                                                                                                                         | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl) | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemoragie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale.</li><li>• Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom</li><li>• Hemoragii care pun viața în pericol.</li></ul> | 20 - 40<br><br>30 - 60<br><br>60 - 100                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se repetă injecțiile la interval de 12 - 24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare</li><li>• Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3 - 4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.</li><li>• Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.</li></ul> |
| <b>Intervenție chirurgicală</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Minoră<br/>Inclusiv extracții dentare</li><li>• Majoră</li></ul>                                                                                                                                  | 30 - 60<br><br>80 - 100<br>Pre și post operator                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.</li><li>• Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30 - 60% (UI/dl).</li></ul>                                                                                                                                |

#### **Copii și adolescenți**

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți.

Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți.

Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

#### **V. CONTRAINDICAȚII:**

Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienți.

Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

#### **VI. REACȚII ADVERSE, ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc);

- siguranța Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienți cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal) tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;<sup>vi)</sup>

---

<sup>vi)</sup> RCP Adynovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odynovi-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odynovi-epar-product-information_ro.pdf), p.6.

#### **Atenționări și precauții:**

- în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;

- formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic "nu conține sodiu".

#### **VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

- monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare și 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 și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

#### **VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece 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 unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (C09BB02): DCI COMBINAȚII (ENALAPRILUM + LERCANIDIPINUM)\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

**I. Indicația terapeutică** - hipertensiune arterială esențială la pacienții adulți

**II. Criterii de includere în tratament:**

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială esențială:

- a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de enalapril de 20 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniția tratamentul cu Combinația fixă Enalapril + Lercanidipinum 20 mg/10 mg
- a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de lercanidipinum de 10 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniția tratamentul cu Combinația fixă Enalapril + Lercanidipinum 10 mg/10 mg
- a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat cu asocierea enalapril 20 mg - lercanidipină 20 mg, substanțele active fiind administrate sub formă de comprimate separate, pentru care se poate iniția tratamentul cu Combinația fixă Enalapril + Lercanidipinum 20 mg/20 mg.

**III. Criterii de excludere/contraindicații:**

- Hipersensibilitate la oricare inhibitor al ECA, blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sau la oricare dintre excipienți;
- Antecedente de angioedem determinat de un tratament anterior cu un inhibitor ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină;
- Obstrucție a tractului de ejecție de la nivelul ventriculului stâng, incluzând stenoza aortică;
- Insuficiență cardiacă congestivă netratată;
- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în luna anterioară);
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), incluzând pacienți care efectuează ședințe 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 inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);

**IV. Tratament**

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de enalapril și lercanidipină. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu ținta valorilor tensionale, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor adverse. Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, de preferat dimineața, cu cel puțin 15 minute înainte de masă.

- Utilizarea la pacienți vârstnici: doza trebuie stabilită ținând cont de funcția renală a pacientului;

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

- La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, iar pacienții trebuie urmăriți îndeaproape, ori de câte ori doza de enalapril și/sau diuretic este modificată. Măsurile similare se pot aplica pacienților cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrală vasculară;

- Boala de nod sinus: lercanidipina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu boală de nod sinus fără stimulator cardiac;

- Insuficiență ventriculară stângă: este necesară precauție;

- Boală cardiacă ischemică: este necesară precauție;

- În insuficiența renală: este necesară precauție în special la inițierea tratamentului cu enalapril la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Potasemia și creatininemia trebuie monitorizate în timpul tratamentului;

- Hipertensiunea arterială renovasculară: la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic, în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale sau a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici și cu o stabilire atentă a dozelor iar funcția renală trebuie monitorizată;

- Transplant renal: utilizarea de enalapril-lercanidipină nu este recomandată;

- Insuficiență hepatică: La pacienții la care apare icter sau prezintă o creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice în timpul administrării de inhibitori ECA, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt și instituit tratament adecvat; este necesară precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată

- Dializă peritoneală: apariția unui efluent peritoneal tulbure la pacienții care efectuează dializă peritoneală. Turbiditatea este determinată de creșterea concentrației trigliceridelor în efluentul peritoneal;

- Neutropenie/agranulocitoză: Enalaprilul trebuie utilizat cu prudență maximă la pacienții cu boală vasculară de colagen, la cei care urmează tratament cu imunosupresoare, alopurinol, procainamidă sau dacă sunt prezenți mai mulți dintre acești factori de risc, mai ales în prezența unei insuficiențe renale preexistente. Dacă se utilizează enalapril la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului orice semn de infecție;

- 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 atenție, pentru asigurarea faptului că simptomele au dispărut complet, înainte de externarea din spital;

- Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de insecte: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare desensibilizare;

- Reacții anafilactoide în timpul LDL-aferezei: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare procedură de afereză;

- La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină: inițierea terapiei cu inhibitor ECA cu monitorizare strictă în special în prima lună, pentru depistarea hipoglicemiei;

- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litu 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 concentrația plasmatică a lercanidipinei;

- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;

- Rasa neagră: eficiență mai redusă;

- Alăptare: enalapril-lercanidipină nu este recomandat în timpul alăptării;

- Pentru detalii, se va consulta RCP.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea 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 specialități.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 281 cod (C09DB05): DCI COMBINAȚII (IRBESARTANUM + AMLODIPINUM)\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

**I. Indicația terapeutică** - hipertensiune arterială esențială la pacienții adulți

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială esențială a căror tensiune arterială este deja controlată cu irbesartan și amlodipină administrate în asociere la aceleași doze ca și cele din medicamentul combinat.

#### **III. Criterii de excludere/contraindicații:**

- Hipersensibilitate la irbesartan, amlodipină, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP;

- Șoc (inclusiv șoc cardiogen);

- Obstrucționarea tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);

- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;

- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină;

- Hipotensiune arterială severă;

- Utilizarea concomitentă cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară (RFG) < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#### **IV. Tratament**

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate pentru fiecare componentă (amlodipină și 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 pacienți vârstnici: Schemele obișnuite de administrare sunt recomandate la vârstnici, dar, din cauza prezenței amlodipinei, creșterea dozei trebuie efectuată cu grijă;

- Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală;



- Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică: din cauza prezenței amlodipinei, medicamentul trebuie administrat cu precauție;

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

- Criza hipertensivă: nu există date privind siguranța și eficacitatea;
- Depleție volemică și sodică: trebuie corectate înainte de inițierea tratamentului cu combinația în doză fixă de irbesartan/amlodipină;
- Hipertensiune arterială renovasculară: risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu și irbesartan ;
- Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: este indicată o precauție specială;
- Aldosteronism primar: utilizarea irbesartanului nu este recomandată;
- Sarcină: atunci când este confirmată sarcina, tratamentul cu irbesartan/amlodipină, combinație în doză fixă trebuie întrerupt cât mai curând posibil și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ
- Insuficiență cardiacă: amlodipina trebuie administrată cu precauție;
- Insuficiență hepatică: tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza aflată la limita inferioară a intervalului de doze și este necesară precauție atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea 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 specialități.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

#### **I. Indicații terapeutice**

##### **Adulți și adolescenți**

Dupilumab este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

##### **Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani**

Dupilumab este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație 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 întreținere.

Inflamația de tip Th2 este o componenta importantă în mecanismul fiziopatologic al astmului.

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care exercită o acțiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) și interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 R $\alpha$ / $\gamma$ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). IL-4 și IL-13 sunt factorii principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip Th2 la om, cum este astmul de tip Th2.

La pacienții tratați cu Dupilumab se produce blocarea timpurie a cascadei inflamatorii de tip Th2, interferând receptorii specifici pentru IL-4 și IL-13 și determinând un efect în lanț asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.

## **II. Criterii de includere a pacienților cu astm sever în tratament cu dupilumab**

### **a) Criterii de includere:**

1. Adulți și adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani și peste;
2. Copii cu astm sever cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani
3. Pacienți cu astm sever inadecvat controlat (având exacerbări în ultimul an) cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) sau controlați doar cu doze de corticosteroizi de administrare orală (CSO) (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienți corticodependenți) care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip Th2 și conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA 2022) încă prezintă:

- Eozinofile în sânge  $\geq 150$  elemente/ $\mu$ L și mai puțin de 1500 elemente/ $\mu$ L

**sau**

- FeNO  $\geq 20$  ppb

**sau**

- Eozinofile în sputa  $\geq 2\%$

**sau**

- Elemente ale astmului alergic (pacienți sensibilizați la un aeroalergen având IgE  $> 30$  UI/ml - 1300 UI/ml)

**sau**

- Necesitatea menținerii CSO pentru a asigura controlul și lipsa exacerbărilor frecvente ( $\geq 2$ /an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe ( $\geq 1$ /an) care necesită spitalizare.

Dacă eozinofilele și/sau FeNO nu sunt crescute se recomandă repetarea de până la 3 ori a determinărilor, la cel puțin 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 acțiune (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);

- b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete 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 ( $\geq 2$ /an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe ( $\geq 1$ /an) care necesită spitalizare.

\*CSO - corticoterapie orală

\*CSI - corticoterapie inhalatorie

\*FeNO - fracția de oxid nitric în aerul exhalat

**b) Criterii de excludere din tratamentul cu dupilumab**

- copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever

Contraindicații

- Hipersensibilitate/intoleranță la dupilumab sau la unul din excipienți

**III. Tratament**

**1. Posologie**

**Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):**

La următoarele categorii de pacienți se recomandă o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni

- pacienți cu astm sever și care se află în tratament de menținere cu corticosteroizi orali

- pacienți cu astm sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă

- adulți cu astm sever și cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală

Pentru toți ceilalți pacienți, se recomandă o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

**Doza recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în funcție de greutate:**

| Greutate corporală a pacientului | Dozele inițială și ulterioare                                                             |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg - 30 kg                    | 100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)<br>sau<br>300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 30 kg - 60 kg                    | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)<br>sau<br>300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 60 kg sau peste                  | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)                                                   |

La copiii cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, doza recomandată este:

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială                                                                  | Doze ulterioare                                                                            |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție 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 injecții 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 inițiere, conform GINA 2022) și apoi cel puțin anual, în funcție de gradul de control, estimat prin severitatea afecțiunii și prin frecvența exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat încă 6 - 12 luni pentru pacienții la care se menține răspunsul parțial favorabil, apoi reevaluare. Medicația 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 vârstă sub 12 ani. Pentru copiii cu vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienți este seringă preumplută de dupilumab.

Dupilumab se administrează injectabil, subcutanat, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical, și în regiunea superioară a brațului. Administrarea la nivelul regiunii superioare a brațului 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 inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de 300 mg, în două locuri de administrare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție 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 stabilește că acest lucru este adecvat, fie prin autoadministrare, fie administrat de persoana care îngrijește pacientul.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere, în spital sau în cabinetul medical al specialistului ce inițiază terapia.

Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării.

În cazul pacienților copii, cu vârstă cuprinsă între 6 și 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 existenței unui răspuns terapeutic. Ulterior, aparținătorii pot opta, în baza unui instructaj adecvat și a unui consimțământ semnat pentru administrare la domiciliu, de către persoana care îngrijește pacientul.

**4. Doză omisă.** Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului.

Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului.

Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată

## **5. Reacții adverse posibile**

**Reacții de hipersensibilitate:** Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată.

Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab.

**Alte reacții adverse frecvente** pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (inclusiv eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă.

## **Raportarea reacțiilor adverse.**

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze imediat orice reacție adversă suspectată a fi produsă de terapia cu dupilumab prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

1. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

2. Pacienții aflați în tratament cu dupilumab pot fi imunizați cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau ce conțin subunități/fragmente virale (de exemplu vaccinarea pentru gripa sezonieră cu virus inactivat). Vaccinurile vii și vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii și 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 excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomandă și opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaște 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 și beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă și opinia medicului pediatru/neonatolog

4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directă supraveghere a unui medic.

5. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

6. Intercurente respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab și trebuie tratate conform practicii curente vizând exacerbările.

#### **V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab**

Evaluarea țintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii și a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puțin la 4 luni de la inițierea tratamentului, prin următorii parametri (comparativ cu valorile preexistente inițierii tratamentului cu dupilumab):

1. Controlul astmului prin chestionarele de control al astmului la adult și copil ACT/ACTc sau ACQ (Anexele 2 și 3);

2. Prezența și frecvența exacerbărilor severe;

3. Spirometria (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 menținerea funcției pulmonare;

- dispariția exacerbărilor severe.

2. **Răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. **Răspuns nefavorabil** (niciun criteriu de răspuns favorabil) sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține răspunsul favorabil (complet sau parțial) pe o perioadă de încă 6 - 12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu dupilumab doar pacienții cu răspuns favorabil. Monitorizarea pacienților și 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 unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul;
2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament, a lipsei de aderență la tratament și la planul scris de acțiune privind controlul bolii sau a răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului) după vizita de la 16 săptămâni de la inițierea făcută de specialist sau la vizita ce survine după perioada de extensie de 6 - 12 luni, recomandată la cei cu răspuns parțial favorabil, la momentul primei reevaluări.

## VII. Prescriptori

Medicii care pot iniția terapia cu dupilumab sunt cei din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică, pneumologie pediatrică, pediatrie. Continuarea prescripției poate fi făcută și de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, în specialitățile mai sus menționate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisă de medicul care a inițiat tratamentul, în dozele și 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 și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022

| Adulți și adolescenți (> 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 și 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™) - adulți și adolescenți

|                                                                                                                                                                                                                                              |                                  |                                     |                                             |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| <b>1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?</b>                                                                                   |                                  |                                     |                                             |                          |
| Tot timpul<br>1                                                                                                                                                                                                                              | Majoritatea timpului<br>2        | O parte din timp<br>3               | Puțin timp<br>4                             | Niciodată<br>5           |
| <b>2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?</b>                                                                                                                                                            |                                  |                                     |                                             |                          |
| Mai mult de o dată<br>pe zi<br>1                                                                                                                                                                                                             | O dată pe zi<br>2                | De 3 - 6 ori pe<br>săptămână<br>3   | O dată sau de două<br>ori pe săptămână<br>4 | Deloc<br>5               |
| <b>3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)?</b> |                                  |                                     |                                             |                          |
| 4 sau mai multe nopți<br>pe săptămână<br>1                                                                                                                                                                                                   | 2 - 3 nopți pe<br>săptămână<br>2 | O dată pe săptămână<br>3            | O dată sau de două<br>ori<br>4              | Deloc<br>5               |
| <b>4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?</b>                                                                                                                               |                                  |                                     |                                             |                          |
| De 3 sau mai multe<br>ori pe zi<br>1                                                                                                                                                                                                         | De 1 sau 2 ori pe zi<br>2        | De 2 sau 3 ori pe<br>săptămână<br>3 | O dată pe săptămână<br>sau mai puțin<br>4   | Deloc<br>5               |
| <b>5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?</b>                                                                                                                                          |                                  |                                     |                                             |                          |
| Nu a fost controlat<br>deloc<br>1                                                                                                                                                                                                            | Slab controlat<br>2              | Oarecum controlat<br>3              | Bine controlat<br>4                         | Controlat pe deplin<br>5 |

### Interpretare

25 - astm perfect controlat

20 - 24 - astm bine controlat

15 - 20 - astm parțial controlat

<15 - astm necontrolat

### Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT)

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                       |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Cum stai cu astmul azi?</b>                                                   |                                                                                     |                                                                                       |                                                                                       |
| Foarte rău                                                                          | Rău                                                                                 | Bine                                                                                  | Foarte bine                                                                           |
|  |  |  |  |
| 0                                                                                   | 1                                                                                   | 2                                                                                     | 3                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                        |  |                                                                                          |  |                                                                                          |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>2. Cât de mult te supără când alergi, faci gimnastică sau faci sport?</b><br>E o mare problemă, nu pot face ceea ce vreau      E o problemă și nu îmi place      E o mică problemă, dar e în regulă      Nu e o problemă                                        |  |                                                                                        |  |                                                                                          |  |                                                                                          |  |
| <br>0                                                                                                                                                                             |  | <br>1 |  | <br>2 |  | <br>3 |  |
| <b>3. Tușești din cauza astmului?</b><br>Da, tot timpul      Da, cea mai mare parte a timpului      Da, câteodată      Nu, niciodată                                                                                                                               |  |                                                                                        |  |                                                                                          |  |                                                                                          |  |
| <br>0                                                                                                                                                                             |  | <br>1 |  | <br>2 |  | <br>3 |  |
| <b>4. Te trezești noaptea din cauza astmului?</b><br>Da, tot timpul      Da, cea mai mare parte a timpului      Da, câteodată      Nu, niciodată                                                                                                                   |  |                                                                                        |  |                                                                                          |  |                                                                                          |  |
| <br>0                                                                                                                                                                             |  | <br>1 |  | <br>2 |  | <br>3 |  |
| <b>5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?</b><br>Niciuna      1 - 3 zile      4 - 10 zile      11 - 18 zile      19 - 24 zile      zilnic<br>5      4      3      2      1      0                 |  |                                                                                        |  |                                                                                          |  |                                                                                          |  |
| <b>6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?</b><br>Niciuna      1 - 3 zile      4 - 10 zile      11 - 18 zile      19 - 24 zile      zilnic<br>5      4      3      2      1      0 |  |                                                                                        |  |                                                                                          |  |                                                                                          |  |
| <b>7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?</b><br>Niciuna      1 - 3 zile      4 - 10 zile      11 - 18 zile      19 - 24 zile      zilnic<br>5      4      3      2      1      0                   |  |                                                                                        |  |                                                                                          |  |                                                                                          |  |

**Interpretare:**

25 - astm perfect controlat  
 20 - 24 - astm bine controlat  
 15 - 20 - astm parțial controlat  
 <15 - astm necontrolat

**Anexa 3**

**Asthma Control Questionnaire®(ACQ)**

|                                                                                                       |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des <b>v-ați trezit</b> , în medie, noaptea, <b>din cauza astmului?</b> | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 De puține ori |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|



|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3 De câteva ori<br>4 De multe ori<br>5 De foarte multe ori<br>6 Nu am putut să dorm din cauza astmului                                                                                                                                                                                                                                |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de <b>grave au fost</b> , în medie, <b>simptomele dvs. de astm</b> , când <b>v-ați trezit</b> dimineața?                                                                                                                                | 0 Nu am avut simptome<br>1 Simptome foarte slabe<br>2 Simptome slabe<br>3 Simptome moderate<br>4 Simptome destul de grave<br>5 Simptome grave<br>6 Simptome foarte grave                                                                                                                                                              |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general, în <b>activitățile dvs.</b> din cauza astmului?                                                                                                                                                      | 0 Deloc limitat/ă<br>1 Foarte puțin limitat/ă<br>2 Puțin limitat/ă<br>3 Moderat limitat/ă<br>4 Foarte limitat/ă<br>5 Extrem de limitat/ă<br>6 Total limitat/ă                                                                                                                                                                         |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă <b>lipsă de aer</b> ați simțit, în general, din cauza astmului?                                                                                                                                                                        | 0 Deloc<br>1 Foarte puțină<br>2 Puțină<br>3 Moderată<br>4 Destul de multă<br>5 Multă<br>6 Foarte multă                                                                                                                                                                                                                                |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, <b>un hârâit în piept</b> ?                                                                                                                                                                                  | 0 Niciodată<br>1 Rareori<br>2 Puțin timp<br>3 O perioadă moderată de timp<br>4 Mult timp<br>5 Cea mai mare parte din timp<br>6 Tot timpul                                                                                                                                                                                             |
| 6. În ultimele 7 zile, câte <b>pufuri/inhalații</b> cu bronhodilatator <b>cu acțiune pe termen scurt</b> (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor) | 0 Deloc<br>1 1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>2 3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>3 5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>4 9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>5 13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile<br>6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |

### Interpretare

0.0 - 0.75 - total controlat

0.75 - 1.5 - parțial controlat

>1.5 - necontrolat

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

**Definiție.** Insuficiența paratiroidiană sau hipoparatiroidismul reprezintă o situație patologică determinată de hipofuncția glandelor paratiroide și 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp)). În ceea ce privește prevalența exactă a bolii, există foarte puține date publicate.

### **Etiologie**

Cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului la adulți o constituie lezarea sau îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide în cursul unei operații pe tiroidă. Hipoparatiroidismul tranzitor după intervențiile chirurgicale pe tiroidă este relativ frecvent, însă insuficiența paratiroidiană cronică parțială sau totală este destul de rar întâlnită. Incidența insuficienței paratiroidiene postoperatorii variază foarte mult de la un centru la altul, fiind influențată de experiența chirurgului și de tipul intervenției chirurgicale. În centre cu experiență în chirurgia tiroidei, insuficiența paratiroidiană cronică a fost raportată la 0,9 - 1,6% dintre cazuri. În schimb, insuficiența paratiroidiană tranzitorie a fost raportată mult mai frecvent, la 6,9 - 46% dintre cazuri. Diagnosticul de insuficiența paratiroidiană cronică se stabilește atunci când hipoparatiroidismul persistă mai mult de 6 luni postoperator.

A doua cauză de hipoparatiroidism la adulți o constituie etiologia autoimună. Aceasta poate să fie izolată sau în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune. În aceste cazuri insuficiența paratiroidiană este determinată de anticorpi ce se dezvoltă împotriva receptorului pentru calciu (anticorpi anti- CaSR), pe care-l blochează, astfel fiind inhibată secreția PTH-ului.

Cauzele genetice ale hipoparatiroidismului trebuie luate în considerare mai ales la copii. Insuficiența paratiroidiană cronică poate fi întâlnită în cadrul sindromului di George sau poate fi determinată de mutații 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 funcțional. Un nivel seric normal al magneziului este esențial pentru secreția normală a PTH-ului și pentru acțiunea hormonului la nivelul receptorilor renali sau osoși. Corectarea nivelului anormal de magneziu determină restabilirea unei funcții 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 insuficienței paratiroidiene, scăderea secreției de parathormon diminuează absorbția calciului la nivelul intestinului și reduce activitatea osteocitelor și osteoclastelor. La nivelul rinichiului scade fosfaturia. Tot la acest nivel, în lipsa PTH-ului scade hidroxilarea vitaminei D.

Consecințele sunt reducerea concentrației calciului din sânge și creșterea fosfatemiei. Hipocalcemia duce la creșterea excitabilității neuro-musculare, senzitive, vegetative și a sistemului nervos central. Tulburările trofice sunt secundare hipocalcemiei, iar o parte din fosfatul tricalcic ce se formează în circulație datorită hiperfosfatemiei, se depune în oase, viscere și vase. La o scădere a calcemiei totale sub 7 mg/dl poate apărea criza de tetanie.

## DIAGNOSTIC DE LABORATOR ȘI 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 afecțiuni hepatice sau boli inflamatorii intestinale care să justifice o eventuală creștere);
- Calciuria și fosfaturia sunt scăzute;
- Magneziemia trebuie determinată pentru a exclude o hipo- sau hipermagneziemie ca și cauză a insuficienței paratiroidiene;
- 25-OH-vitamina D trebuie determinată pentru a exclude un deficit de vitamina D ca și cauză de hipocalcemie. În deficitul de vitamina D, hipocalcemia este însoțită de o fosfatemie scăzută sau la limita inferioară a normalului și de valori crescute ale PTH.

**2. Dozarea PTH-ului (obligatorie):** PTH-ul este scăzut, dar poate fi și normal, valoare care este considerată inadecvată în raport cu hipocalcemia (în condițiile unei funcții normale a glandelor paratiroide, hipocalcemia ar fi însoțită de o creștere reactivă a PTH)

### 3. Explorări electrice:

- Electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă - dublete, triplete sau multiple în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului QT, iar unda T este amplă, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, fără să existe un traseu caracteristic tetaniei;

**4. Testele genetice** pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței 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 insuficiențe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune.

---

\*) Termenul de fosfatemie este sinonim în acest protocol cu cel de fosforemie și reprezintă concentrația fosforului anorganic din plasma sanguină

## TRATAMENT

Tratamentul în hipoparatiroidism urmărește înlăturarea simptomelor induse de hipocalcemie și creșterea calității vieții pacienților. **Tratamentul profilactic** se referă la o serie de precauții care trebuie luate în cursul operațiilor pe tiroidă și paratiroide.

**Tratamentul igienico-dietetic** presupune administrarea unei diete bogată în lactate și săracă în fosfați. Dintre alimente, laptele și brânzeturile reprezintă cea mai importantă sursă alimentară de calciu.

**Obiectivele tratamentului** în insuficiența paratiroidiană sunt:

- normalizarea calcemiei sau cel puțin menținerea ei la valori apropiate de limita inferioară a normalului,
- dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,

- menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu-fosfat să fie sub  $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$

**Tratamentul de urgență**, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecție intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi și 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 și un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină, etc.

**Tratamentul de fond** se face prin administrarea vitaminei D activată și a preparatelor de calciu. Acest tratament are ca obiectiv menținerea calcemiei la limita inferioară a normalului, prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor determinate de hipocalcemie.

**Vitamina D** se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, recomandabil sub formă activată, deoarece în insuficiența paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5 - 4  $\mu\text{g}/\text{zi}$  sau Calcitriol în doză de 0,25 - 2  $\mu\text{g}/\text{zi}$ .

**Calciul** necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentație. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800 - 2000  $\text{mg}/\text{zi}$ , administrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbție a calciului este limitată la 500  $\text{mg}$  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 creșterea acidității gastrice, ce favorizează ionizarea și absorbția calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienților cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretoarii gastrice.

**Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34))** nu se recomandă de rutină.

## I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Hormonul paratiroidian (ADNr) este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard cu preparate de calciu și vitamina D activată.

Scopul tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) este de a obține controlul calcemiei și de a reduce simptomele. Optimizarea parametrilor metabolismului fosfo-calcic trebuie să se realizeze cu respectarea ghidurilor terapeutice curente pentru tratamentul hipoparatiroidismului.

Înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) și 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 referință.

## II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

1. Pacienți cu vârsta peste 18 ani
2. Se încadrează în una din următoarele situații:
  - a. Hipoparatiroidism cronic imposibil de controlat sub tratament standard (reprezentat de calciu și analogi activi de vitamina D în doze maxime cel puțin 6 luni) și calcemie sub 8  $\text{mg}/\text{dl}$  (2.0  $\text{mmol}/\text{l}$ ) sau semne și simptome de hipocalcemie și calcemie serică corectată  $< 8,2 \text{ mg}/\text{dl}$  (2.05  $\text{mmol}/\text{l}$ ).
  - b. Hipoparatiroidism sub terapie standard în dozele maxime cu persistența 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<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>
- 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 și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)

- dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului și 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 inițierea terapiei:

- Electromiograma (EMG) evidențiază 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, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, dar fără ca să existe un traseu caracteristic tetaniei;
- Testele genetice pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței 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 insuficiențe 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. Pacienții trebuie să fie instruiți de către medicul care prescrie sau de asistenta medicală cu privire la tehnica de injectare corectă, în special în timpul perioadei de inițiere 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 inițiat 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 pacienții care utilizează vitamina D activă, doza de vitamina D activă trebuie scăzută cu 50%, dacă valoarea calciului seric înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) depășește 7,5 mg/dl (1,87 mmol/l).

3. La toți pacienții se va menține doza de supliment de calciu.

4. Doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu sau ambele trebuie ajustate în funcție de valoarea calciului seric și de evaluarea clinică (adică semne și 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 ADN<sub>r</sub>, de vitamina D activă și de supliment de calciu, în funcție de valoarea calciului seric (Conversie calciu 1 mmol/l = 4 mg/dl)

Tabelul 1. Ajustarea dozei de hormon paratiroidian (ADN<sub>r</sub>), vitamina D activă și 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 (ADN <sub>r</sub> )                                                                                                           | Formele de vitamina D activă                         | Suplimentul de calciu                                                                                                                                                       |
| <b>Peste</b> 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 (ADN <sub>r</sub> ) și 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) <b>și sub</b> 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) <b>și peste 8 mg/dl</b> (2 mmol/l)                                 | Nici o modificare                                                                                                                                    | Nici o modificare                                    | Nici o modificare                                                                                                                                                           |
| <b>Sub 8 mg/dl</b> (2 mmol/l)                                                                                | A se lua în considerare creșterea dozei, după cel puțin 2 - 4 săptămâni de tratament cu doza stabilă                                                 | A se mări doza                                       | A se mări doza                                                                                                                                                              |
| *) Limita superioară a normalului poate diferi în funcție de laborator                                       |                                                                                                                                                      |                                                      |                                                                                                                                                                             |
| **) A se întrerupe administrarea la pacienții care utilizează cea mai mică doză disponibilă                  |                                                                                                                                                      |                                                      |                                                                                                                                                                             |

d) Reacții adverse - Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în rândul pacienților tratați cu hormonul paratiroidian (ADN<sub>r</sub>) au fost hipercalcemia, persistența hipocalcemiei și manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie și hipercalcimie. În studiile clinice, aceste reacții au fost în general de severitate ușoară până la moderată și tranzitorii, și au fost abordate terapeutic prin ajustarea dozelor de hormon paratiroidian (ADN<sub>r</sub>), calciu și/sau vitamina D activă.

#### IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADN<sub>r</sub>)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților 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 vieții
- 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:

- concentrație a calciului seric înainte de administrarea dozei zilnice de hormon paratiroidian (ADNr) de 8 - 9 mg/dl (2,0 - 2,25 mmol/l) și o concentrație a calciului seric la 8 - 12 ore după administrare < 10,2 mg/dl (2,55 mmol/l)

- dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu x fosfor să fie sub 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>

3. Criterii de ineficiență 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 și sex
- produs calciu x fosfor peste 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>

## **V. CRITERIILE DE EXCLUDERE SAU ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)**

Hormonul paratiroidian (ADNr) este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- care sunt tratați sau au fost tratați anterior prin radioterapie la nivelul scheletului
- cu tumori maligne la nivelul scheletului sau metastaze osoase
- care au risc inițial crescut de osteosarcom, cum sunt pacienții cu boala Paget osoasă sau tulburări ereditare
- cu valori crescute inexplicabile ale fosfatazei alcaline specific osoase
- cu pseudohipoparatiroidism.

### **Criterii de excludere:**

- Oricare din contraindicațiile de mai sus
- Compliantă scăzută - se va monitoriza prin jurnal de administrare al pacientului cu menționarea numărului lotului medicamentului administrat și prin cuantificarea flacoanelor utilizate.

La pacienții 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 și reinițiere a terapiei în caz de persistență a hipoparatiroidismului.

Întreruperea temporară sau definitivă bruscă a tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) poate duce la hipocalcemie severă și trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric și ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu și/sau vitamina D activă

## **VI. PRESCRIPTORI**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol;

Inițierea 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 și se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului

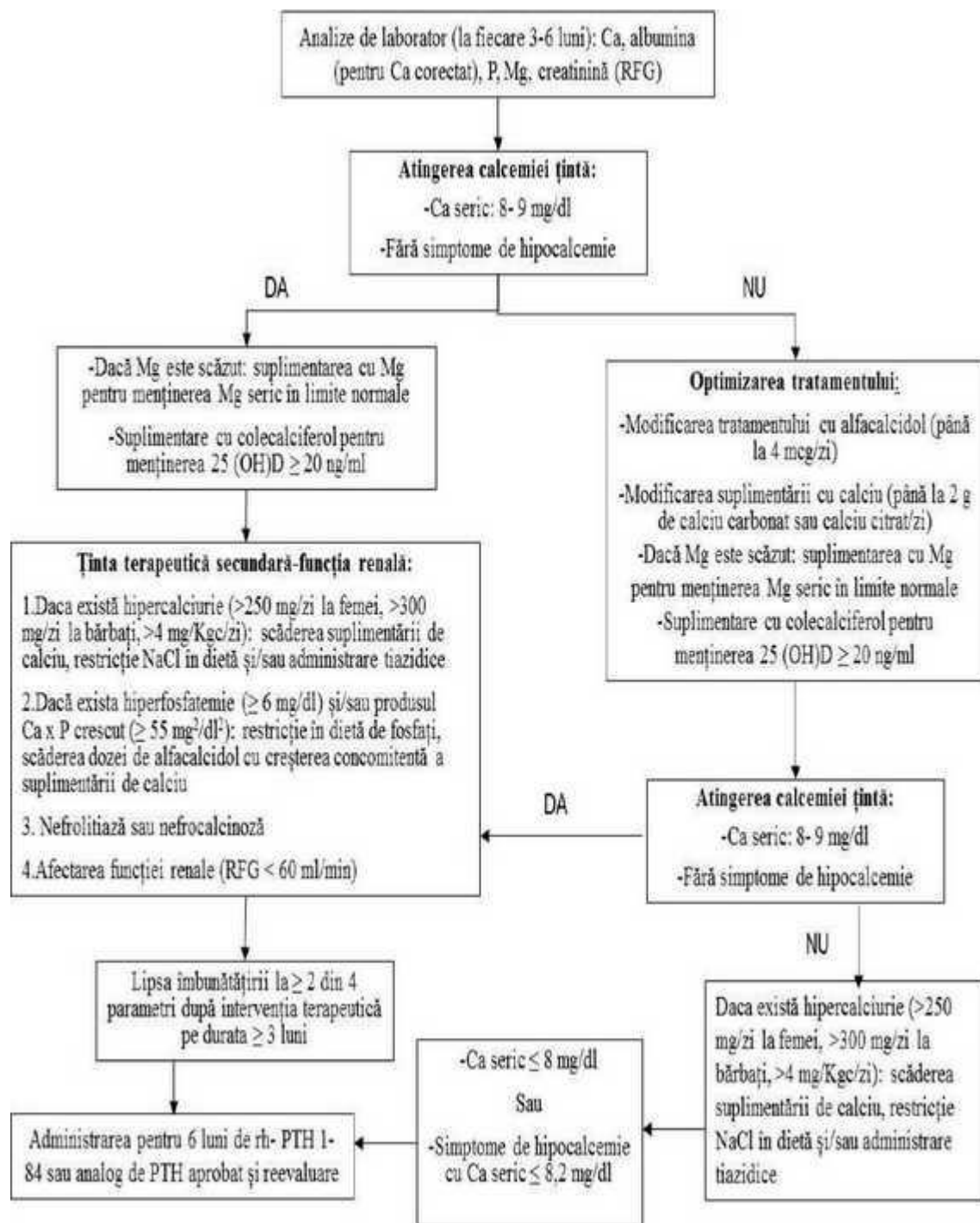
Sistarea tratamentului se va face sub supraveghere medicală în unități sanitare cu paturi cu posibilitatea monitorizării calcemiei la 12 ore.

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 insuficienței paratiroidiene

| Mecanism                    | Cauza             | Comentarii                                                          |
|-----------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Insuficiența paratiroidiană | Posttiroidectomie | - extirparea paratiroidelor<br>- necroza ischemică a paratiroidelor |

|                                                       |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lezională                                             | Postiradiere                                                              | - după radioiodoterapie (foarte rar)                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                       | Afectarea secundară a paratiroidelor prin infiltrarea lor cu metale grele | - sarcoidoză<br>- boala Wilson                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                       | Infiltrarea metastatică                                                   | - poate fi întâlnită în diverse tumori maligne, dar este foarte rară                                                                                                                                                                                     |
|                                                       | Autoimună                                                                 | - anticorpii antiparatiroidieni pot fi crescuți<br>- se poate asocia cu alte boli autoimune în poliendocrinopatia autoimună de tip I sau poate fi izolată                                                                                                |
|                                                       | Neonatală (genetică)                                                      | - agenezie paratiroidiană izolată<br>- sindromul di George (când se asociază cu aplazie timică)<br>- alte cauze genetice care afectează sinteza PTH                                                                                                      |
|                                                       | Idiopatică                                                                | - rară, când nu se găsește altă cauză                                                                                                                                                                                                                    |
| Insuficiența paratiroidiană funcțională (tranzitorie) | La nou-născut                                                             | - indusă de hipercalcemia maternă                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                       | Hipomagneziemia severă                                                    | - în anumite afecțiuni cronice ca alcoolism, malnutriție, malabsorbție, diaree, diabet<br>- indusă de unele medicamente: diuretice, aminoglicozide, amfotericina B, ciclosporina<br>- în unele afecțiuni renale însoțite de pierdere urinară de magneziu |
|                                                       | Hipermagneziemia                                                          | - după perfuzii cu magneziu<br>- la pacienți cu insuficiență renală care primesc suplimente cu magneziu, antiacide sau laxative care conțin magneziu                                                                                                     |
|                                                       | Postchirurgical                                                           | - posttiroidectomie<br>- postparatiroidectomie pentru un hiperparatiroidism primar                                                                                                                                                                       |
| Rezistență la acțiunea PTH                            | Pseudohipoparatiroidism                                                   | - este o afecțiune genetică în care este afectat receptorul pentru PTH                                                                                                                                                                                   |

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 284, cod (J06BB16): DCI  
PALIVIZUMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

Infecțiile cu virus respirator sincițial (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 infecții severe fiind a celor cu vârste între 2 și 6 luni. De asemenea, infecțiile cu VRS - bronșiolita, traheobronșita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita și crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate și prin complicațiile pe termen scurt (insuficiență cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) și lung (wheezing recurent, astm bronșic, anomalii ale funcției pulmonare, hiperreactivitate bronșică).

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecțiilor cu VRS, cu incidență crescută a complicațiilor, frecvență și durată prelungită de spitalizare: foștii prematuri (datorită transferului matern redus de \*anticorpi și 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 funcționalității miocardice și asupra circulației pulmonare) - și cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficiență. Rata mortalității asociate infecțiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sincițial determină frecvent infecții nosocomiale virale în secțiile de neonatologie și pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obținut prin tehnici de recombinare, care conține anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.

### **I. Indicații și criterii de includere**

Infecția cu VRS este o infecție sezonieră, cu incidență maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie-martie iar calendarul de imunizare trebuie să țină cont de această sezonabilitate precum și de recomandarea de administrare a primei doze înaintea începerii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă în perioada septembrie-martie (un număr maxim de 5 administrări la interval de 4 săptămâni/sezon) exceptând situațiile în care este raportată și comunicată de către Ministerul Sănătății, la nivel național, o schimbare de sezonabilitate a infecțiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecțiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS

2. copii cu vârstă mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni

3. copii cu vârstă mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS cu MCC semnificative hemodinamic:

- boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenție chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică

- boli cardiace congenitale cianogene

- boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncții ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucții ale venelor pulmonare)

- boli cardiace cu hipertensiune pulmonară

- boli cardiace congenitale asociate cu patologie pulmonară congenitală

- malformații cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluție terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/și intervențională).

4. copiii cu vârstă sub 1 an la debutul sezonului de infecții cu VRS cu:

- sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită

- boli neuromusculare congenitale

- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare

- fibroză chistică.

### **I. Contraindicații**

- reacție anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab

- reacție anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile

- reacție anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizați.

## **II. Precauții**

- Palivizumab se va administra cu prudență pacienților cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.

- Afecțiunile febrile ușoare precum infecțiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.

- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecții acute moderate sau severe sau afecțiuni febrile în afara situațiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare

- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecției cu VRS precum unele din testele antigenice

## **III. Administrarea palivizumab**

- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinților privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacții adverse dar și măsurile de precauție care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecțiilor cu VRS

- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea și transportul medicamentului (la 2 - 8° C, fără congelare)

- doza recomandată este de 15 mg/kgc, doza în mg și 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 (concentrația 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 depășește 1 ml aceasta trebuie divizată și administrată în 2 injecții

- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranță, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgență a reacțiilor anafilactice

- în cazul prematurilor eligibili, administrarea se face astfel:

- **Pentru prematurii născuți în timpul sezonului de infecții VRS (lunile octombrie - martie)** se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3 - 5 zile înainte de externare și în funcție de disponibilitatea medicamentului în spital aceasta permițând obținerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecția împotriva infecției cu VRS; În absența administrării primei doze în spital, acesta se va prescrie în ambulator, imediat după externare, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital și se va administra cât mai rapid posibil;

- **Pentru prematurii născuți în afara sezonului de infecții VRS (lunile aprilie - septembrie)** tratamentul se va prescrie în ambulator, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doză, în funcție de luna nașterii 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 și care sunt spitalizați pentru infecții cu VRS se recomandă continuarea administrării la interval de 4 săptămâni a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon în cazul copiilor cu malformații cardiace care suferă intervenții 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 stabiliți,

pentru a asigura concentrații 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 infecții cu VSR conform punctului 3 din cap. I, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon.

#### **IV. Monitorizare**

- Tratamentul cu palivizumab nu necesită monitorizare prin investigații de laborator.
- În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea oricăror semne sau simptome ale unor reacții sau efecte adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.

#### **V. Reacții adverse**

Orice reacție adversă sesizată la administrarea de palivizumab trebuie raportată conform legislației în vigoare.

Reacțiile adverse apar în circa 10% din cazuri, cu circa 1% mai mult față de loturile control cu placebo din studii; cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt febra, durerea la locul injectiei și erupții cutanate. Au fost însă raportate și reacții alergice precum și reacții de tip anafilactic. Au mai fost raportate, rar, și creșteri tranzitorii ale AST, ALT, teste funcționale hepatice anormale, leucopenie, wheezing, rinită, diaree, vărsături, agitație, somnolență, eczemă.

#### **VI. Prescriptori**

a) Recomandarea imunoprofilaxiei cu palivizumab se face de către medicii din specialitățile neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardiovasculară pediatrică, boli infecțioase pediatrie, neurologie pediatrică, în funcție de patologia asociată (conform pct. 1 - 4 de la cap. I)

b) Tratamentul se inițiază, prin emiterea primei prescripții medicale:

b.1) la externarea din spital, de către medicul de specialitate din secția care externează pacientul, în baza recomandării prevăzută la pct. a) și menționată în foaia de observație

Sau

b.2) în ambulator, de medicii din specialitățile menționate la pct. a), urmare a consultației proprii sau a scrisorii medicale emisă 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 specialitățile menționate la pct. a) sau de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285 cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

#### **Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):**

**Indicația 1:** Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSl), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**Indicația 2:** Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**Indicația 3:** Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în  $\geq 50\%$  din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**Indicația 4:** Cemiplimab este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de platină în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în  $\geq 1\%$  din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

## **I. Criterii de includere:**

### **Indicația 1:**

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

### **Indicația 2:**

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla),
- Progresie a bolii sub tratament cu inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog sau care prezintă intoleranță la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (IHH)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

### **Indicația 3:**

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
  - a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard

b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic

- Expresie PD-L1 în  $\geq 50\%$  din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt/au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

**Indicația 4:**

• Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:

a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard

b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic

- Expresie PD-L1 în  $\geq 1\%$  din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt/au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

**II. Criterii de excludere -**

**A. Generale (pentru toate indicațiile)**

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceste indicații terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG  $\geq 2$
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent\*)
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de  $>10$  mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni\*)
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic\*)
- Sarcina și alăptarea

---

\*) Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse

**B. particulare pentru indicațiile 3 și 4:**

- Pacienți care nu au fumat niciodată ( $<100$  de țigări în cursul vieții) - pentru indicația 3
- Mutații EGFR, translocatii ALK, fuziuni ROS1 - pentru pentru indicațiile 3 și 4
- PD-L1 în  $<50\%$  din celulele tumorale - pentru pentru indicația 3
- PD-L1 în  $<1\%$  din celulele tumorale - pentru pentru indicația 4

**Criterii de continuare pentru toate indicațiile:**

- Răspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
- În condițiile progresiei imagistice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic

- Menținerea consimțământului pacientului

### Tratament și mod de administrare

#### Doza recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

#### Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

| Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacție adversă <sup>a)</sup>                       | Severitate <sup>b)</sup>                                                                          | Modificare a dozei                                                                                                                                                                                                                                                                            | Intervenție suplimentară                                                                                       |
| <b>Reacții adverse mediate imun</b>                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                |
| Pneumonită                                          | Gradul 2                                                                                          | Se oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                                                             | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei |
|                                                     |                                                                                                   | Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi prednison sau echivalent                                                                                                                    |                                                                                                                |
|                                                     | Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă                                                            | Se întrerupe definitiv tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                            | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei |
| Colită                                              | Gradul 2 sau 3                                                                                    | Se oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                                                             | Administrarea unei doze inițiale 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 și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi prednison sau echivalent                                                                                                |                                                                                                                |
|                                                     | Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă                                                                  | Se întrerupe definitiv tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                            | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei |
| Hepatită                                            | Gradul 2 cu AST sau ALT $> 3$ și $\leq 5$ x LSVN sau bilirubină totală $> 1,5$ și $\leq 3$ x LSVN | Se oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                                                             | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei |
|                                                     |                                                                                                   | Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid |                                                                                                                |
|                                                     | Gradul $\geq 3$ cu AST sau ALT $> 5$ x LSVN sau Bilirubină totală $> 3$ x LSVN                    | Se întrerupe definitiv tratamentul                                                                                                                                                                                                                                                            | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei |



|                          |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hipotiroidism            | Gradul 3 sau 4                                            | Se oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                    | Se inițiază tratamentul de substituție 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 oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                    | Se inițiază 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 oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                    | Se inițiază 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 oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                    | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic |
|                          |                                                           | Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice               |                                                                                                                                                                                                        |
| Insuficiență suprarenală | Gradul 2 până la 4                                        | Se oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                    | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic   |
|                          |                                                           | Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice |                                                                                                                                                                                                        |
| Diabet zaharat de tip 1  | Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)                            | Se oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                    | Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiant, 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                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                        |
| Reacții adverse cutanate | Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 | Se oprește temporar administrarea                                                                                                                                                                                                                    | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei                                                                                         |

|                                                                                                                                                            |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                            | sau<br>se suspectează sindrom<br>Stevens-Johnson (SJS)<br>ori necroliză<br>epidermică toxică<br>(NET) | Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi                                                               |                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                            | Gradul 4 sau SSJ sau<br>NET con                                                                       | Se întrerupe<br>definitiv<br>tratamentul                                                                                                                                                                              | Administrarea unei doze inițiale de prednison de<br>1 până la 2 mg/kg/zi                                                                                                                                         |
| Reacție adversă<br>cutanată mediată<br>imun sau alte reacții<br>adverse mediate<br>imun la pacienți<br>cărora li s-a<br>administrat anterior<br>idelalisib | Gradul 2                                                                                              | Se oprește<br>temporar<br>administrarea                                                                                                                                                                               | Se inițiază imediat tratamentul, incluzând<br>administrarea unei doze inițiale de prednison de<br>1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de<br>scăderea dozei                                               |
|                                                                                                                                                            |                                                                                                       | Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi prednison sau echivalent |                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                            | Gradul 3 sau 4<br>(excluzând<br>endocrinopatii) sau<br>Gradul 2, recurentă                            | Se întrerupe<br>definitiv<br>tratamentul                                                                                                                                                                              | Se inițiază imediat tratamentul, incluzând<br>administrarea unei doze inițiale de prednison de<br>1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de<br>scăderea dozei                                               |
| Nefrită însoțită de<br>disfuncție renală                                                                                                                   | Valori crescute ale<br>creatininei de gradul 2                                                        | Se oprește<br>temporar<br>administrarea                                                                                                                                                                               | Administrarea unei doze inițiale de prednison de<br>1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de<br>scăderea dozei                                                                                             |
|                                                                                                                                                            |                                                                                                       | Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ mg/zi prednison sau echivalent                                               |                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                            | Valori crescute ale<br>creatininei de gradul 3<br>sau 4                                               | Se întrerupe<br>definitiv<br>tratamentul                                                                                                                                                                              | Administrarea unei doze inițiale de prednison de<br>1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de<br>scăderea dozei                                                                                             |
| Alte reacții adverse<br>medicate imun<br><br>(incluzând, însă<br>nefiind limitate la                                                                       | Gradul 2 sau 3, pe baza<br>tipului de reacție                                                         | Se oprește<br>temporar<br>administrarea                                                                                                                                                                               | Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând<br>doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison<br>sau echivalent, așa cum este indicat din punct de<br>vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a<br>dozei |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contragazdă, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos central,                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la $\leq 10$ 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) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii)</li> <li>- Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4</li> <li>- Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4</li> <li>- Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă</li> <li>- Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii)</li> <li>- Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni</li> </ul> | Se întrerupe definitiv tratamentul                                                                                                                                                                  | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei |
| <b>Reacții asociate cu administrarea perfuziei<sup>a)</sup></b>                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                 |
| Reacție asociată cu administrarea perfuziei                                                                                                                                                                                                                                    | Gradul 1 sau 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a                                                                                                                     | Se inițiază tratamentul simptomatic                                                                                                                             |

|  |                |                                    |  |
|--|----------------|------------------------------------|--|
|  |                | perfuziei                          |  |
|  | Gradul 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv tratamentul |  |

**Durata tratamentului pentru indicațiile 1 și 2** - până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

**Durata tratamentului pentru indicația 3** - până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienții care prezintă boală progresivă pot continua tratamentul cu cemiplimab cu o completare de 4 cicluri de chimioterapie specifică histologiei până la o nouă progresie. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

**Durata tratamentului pentru indicația 4** - până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

**Monitorizarea tratamentului:**

Evaluare imagistică periodică (CT sau RMN sau PET-CT în funcție de situație, decizia aparținând medicului curant). Interval de evaluare optim 3 - 6 luni.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

**a. Efecte secundare** (toxice) nerecuperate

**b. Decizia medicului**

**c. Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

**VI. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 afecțiuni, care prezintă simptome și semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular și modificări osoase hipertrofice marginale. Procesul patogenic afectează întreaga articulație: cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar și musculatura peri-articulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficiență a întregii articulații. Artroza constituie principala cauză de limitare a activității cotidiene, dar și de handicap fizic, generând un impact major pentru indivizi, serviciile de sănătate și societate: 80% dintre artrozici prezintă un grad de limitare al mobilității, iar 25% dintre aceștia nu-și pot îndeplini nici măcar activitățile cotidiene, boala afectând major calitatea vieții pacienților suferinzi de artroză.

Gonartroza sau artroza genunchiului este extrem de frecventă și este principală cauză de deficit funcțional la nivelul membrului inferior. Cel mai frecvent sunt afectate atât articulația femuro-patelară cât și articulația tibio-femurală medială, afectarea izolată a articulației tibio-femorale laterale fiind mai rară. Durerea este de departe principala manifestare a gonartrozei, ea se caracterizează prin aceea că se agravează odată cu utilizarea articulației, fiind ameliorată de repaus.

Scopurile tratamentului gonartrozei includ controlarea durerii articulare, reducerea dizabilității secundare artralgiei și ameliorarea calității vieții.

### **I. Indicația terapeutică :**

Acidul hialuronic cu administrare intraarticulară este indicat în gonartroză pentru ameliorarea de durată a durerii, la pacienții adulți.

### **II. Criterii de includere:**

pacienți adulți diagnosticați cu gonartroză, care prezintă durere articulară semnificativă.

### **III. Criterii de excludere:**

- stadiile avansate de gonartroză, cu indicație chirurgicală
- afecțiuni reumatismale inflamatorii active, interesând articulația genunchiului
- infecții cutanate sau de părți moi la nivelul genunchiului, infecții 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)**

Conținutul 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. Ciclu de tratament poate fi repetat la intervale de cel puțin 6 luni.

Înainte de administrarea Acidului hialuronic, dacă este prezent lichid articular, acesta trebuie aspirat prin artrocenteză și examinat cu atenție, pentru a exclude infecțiile bacteriene.

Dacă pacientul prezintă dureri în timpul injectării procedura trebuie întreruptă. Pacientul trebuie sfătuit să nu solicite genunchiul tratat în primele 48 ore după injecție, evitând orice activitate fizică dificilă sau prelungită. Ulterior, pacienții își pot relua treptat activitatea până la nivelul normal.

### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la hialuronatul de sodiu sau la oricare dintre excipienții preparatului.

### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Este necesară respectarea unei tehnici corecte de injectare intraarticulară, care trebuie să se desfășoare în condiții de asepsie, pentru evitarea apariției infecției la locul de injectare. O atenție specială trebuie acordată în cazul pacienților cu semne de infecție în apropierea locului de injectare, pentru evitarea apariției artritei bacteriene. Produsul se utilizează numai dacă soluția este clară. Nu se utilizează concomitent cu dezinfectante care conțin săruri cuaternare de amoniu, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezența acestora. Se poate folosi concomitent cu corticosteroizi administrați intra-articular.

### **VII. Monitorizarea tratamentului**

Pacientul trebuie monitorizat pentru evaluarea eficienței terapeutice și apariția unor efecte adverse.

### **VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Absența 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 și se administrează de către medicii din specialitățile reumatologie, medicina fizică și reabilitare, ortopedie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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), obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant pe celule de Escherichia coli.

### **I. Indicația terapeutică**

Teduglutida este indicată în tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS). Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie.

### **II. Criterii de includere în tratament:**

- Pacienți cu vârsta de 1 an și peste cu sindrom de intestin scurt (SIS).
- Pacienții trebuie să fie stabili după o perioadă de adaptare intestinală după chirurgie
- În cazul pacienților copii și adolescenți, înaintea inițierii tratamentului cu teduglutidă trebuie efectuată testarea hemoragiilor oculte în materiile fecale.
- În cazul pacienților adulți, înainte de inițierea terapiei cu teduglutidă trebuie efectuată o colonoscopie pentru evaluarea polipilor însoțită de înlăturarea acestora.
- Colonoscopia/sigmoidoscopia este obligatorie în caz de hemoragii inexplicabile în scaun.
- Pacienți cu sindrom de intestin scurt, după o perioadă de minim 6 luni de nutriție parenterală

### **III. Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea SIS.

Inițierea și monitorizarea trebuie să fie efectuată doar după ce este rezonabil să se considere că pacientul este stabil în urma unei perioade de adaptare intestinală. Optimizarea și stabilizarea fluidelor administrate parenteral și suportului nutrițional trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului.

#### Doze

#### Copii și adolescenți ( $\geq 1$ an)

Doza recomandată de teduglutidă la copii și adolescenți (cu vârste între 1 an și 17 ani) este de 0,05 mg/kg corp, o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală la utilizarea flaconului cu concentrația de 1,25 mg și de 5 mg sunt prezentate în Tabelul 1. La pacienții cu o greutate corporală  $>20$  kg, trebuie utilizat flaconul cu concentrația de 5 mg.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie injectată cât mai curând posibil în ziua respectivă.

Tabelul 1

| Greutate corporală | Concentrația de 1,25 mg<br>Volum de injecție |
|--------------------|----------------------------------------------|
| 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    | Utilizați flaconul cu concentrația de 5 mg |

Adulți (peste 18 ani)

Doza recomandată de teduglutidă este de 0,05 mg/kg greutate corporală, administrată o dată pe zi. Volumele de injecție în funcție de greutatea corporală sunt prezentate în Tabelul 2. Având în vedere heterogenitatea populației de pacienți care suferă de SIS, în cazul unor pacienți poate fi avută în vedere o scădere treptată, atent monitorizată, a dozei zilnice în vederea optimizării tolerabilității tratamentului.

În cazul în care administrarea unei doze este omisă, aceasta trebuie injectată cât mai repede posibil în ziua respectivă.

Pentru pacienții care au renunțat la nutriția parenterală, se recomandă continuarea tratamentului.

Tabelul 2

| Greutate corporală | Concentrația de 5 mg<br>Volum de injecție |
|--------------------|-------------------------------------------|
| 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:**

Soluția reconstituită trebuie administrată o dată pe zi prin injecție subcutanată, alternativ între cele 4 cadrane ale abdomenului. În cazul în care în urma injecției în abdomen se constată apariția

durerii, a cicatrizării sau țesutul se întărește, injecția poate fi administrată și în coapsă. Teduglutida nu trebuie administrată intravenos sau intramuscular.

#### **IV. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau urmele reziduale de tetraciclină.
- Tumoră malignă activă sau suspectată.
- Pacienți cu antecedente de neoplazii ale tractului gastrointestinal, inclusiv ale sistemului hepatobiliar și ale pancreasului, în ultimii cinci ani.
- Pacienți cu enterită de radiație, sclerodermie, boală celiacă, refractară sau sprue tropical.
- Pacienți cu boală Crohn activă sau boli concomitente necontrolate.
- Pacienți cu imunosupresie intensivă.

#### **V. Evaluarea răspunsului și durata tratamentului cu teduglutidă**

Evaluarea clinică realizată de către medic trebuie să țină seama de obiectivele individuale de tratament și preferințele pacientului. Tratamentul trebuie oprit dacă nu se obține o ameliorare generală a afecțiunii pacientului. Eficacitatea și siguranța la toți pacienții 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 evidențiat că este posibil ca unii pacienți să răspundă mai târziu la tratament (adică, cei la care este preservată continuitatea colonului sau ileonul distal/terminal este încă prezent); dacă nu se obține ameliorarea generală după 12 luni de tratament, trebuie reconsiderată necesitatea continuării tratamentului.

**VI. Medici prescriptori:** Tratamentul se inițiază de către medicul în specialitatea gastroenterologie, gastroenterologie pediatrică, pediatrie, medicină internă, terapie intensivă neonatală, anestezie și terapie intensivă.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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. Indicații terapeutice:**

Inhibitor de alfa 1 proteinază umană (IA1PU) este indicat ca tratament de întreținere, pentru a încetini progresia emfizemului la pacienți adulți diagnosticați cu Deficit de Alfa 1 Antitripsină sever (deficit de inhibitor al alfa1 proteinazei) și emfizem pulmonar: genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experiență în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

#### **Diagnosticul deficienței 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/secvențierea genică confirmă diagnosticul de deficit de AAT și 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:**



- Pacienți adulți cu vârstă >18 ani.
- Valoare plasmatică Alfa 1 Antitripsinei < 80 mg/dl.
- Pacienți cu boală pulmonară obstructivă cu VEMS  $\leq$  65%.
- Pacienți cu genotipurile PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ

#### **b. Criterii de excludere:**

- Deficiența de Imunoglobulină A (IgA) cu anticorpi cunoscuți anti-IgA.
- Pacienți cu alte genotipuri decât PiZZ, PiZNull, PiNullNull, PiSZ
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții produsului.
- Fumător activ (fumatul trebuie să se oprească cu cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului).
- Noncompliance la terapia de augmentare.

### **III. Tratament**

#### **a. Doze și mod de administrare:**

Primele 4 - 6 perfuzii trebuie administrate sub supravegherea unui cadru medical cu experiență și într-un centru medical apt pentru intervenție promptă în caz de reacții de hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic sau alte evenimente legate de administrarea repetată de inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană.

Deoarece informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (a se vedea capitolul V. Atenționări și precauții 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 și manipulat cu prudență, folosind tehnica aseptică pentru a menține sterilitatea produsului.
- Pulberea trebuie reconstituită cu ajutorul dispozitivului de transfer și a flaconului de 20 ml solvent (apă pentru preparate injectabile) și 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. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Clorură de sodiu, Fosfat de sodiu monohidrat, Manitol)
- Pacienți cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA, datorită riscului de hipersensibilitate severă și reacții anafilactice.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **a. Trasabilitatea** (reconstituirea istoricului produsului administrat)

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie înregistrate obligatoriu numele și 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 și semnele vitale, trebuie să fie monitorizate atent pe parcursul perfuziei, pentru primele 4 - 6 perfuzii.

La apariția oricărui eveniment, reacții care ar putea fi legate de administrarea medicației, 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**

Reacții de hipersensibilitate pot să apară, inclusiv la pacienții care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al afa1 proteinazei umane.

IA1PU poate conține urme de IgA.

Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice severe. Reacțiile de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcție de severitatea reacției.

În caz de șoc anafilactic trebuie administrat tratamentul medical de urgență.

#### **c. Tratamentul la domiciliu (auto-administrarea)**

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrarea sunt limitate.

Riscurile potențiale asociate cu tratamentul la domiciliu (auto-administrarea) sunt legate de manipularea și administrarea medicamentului, precum și de tratamentul reacțiilor adverse, în primul rând a celor de hipersensibilitate.

Pacienții trebuie informați despre primele semne ale reacțiilor 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 informațiile despre utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/auto-administrare sunt limitate, este recomandată și administrarea următoarelor doze sub supraveghere medicală (vezi capitolul III.a. Doze și mod de administrare).

#### **d. Agenți transmisibili**

Vaccinarea adecvată (hepatita A și B), trebuie avută în vedere la pacienții care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană.

#### **e. Fumatul**

Fumul de tutun este un factor important de risc pentru dezvoltarea și progresia emfizemului.

Se recomandă ferm întreruperea fumatului și evitarea fumului de tutun din mediul ambiant.

#### **f. Conținutul de sodiu - Informații pentru pacienții care necesită dietă hiposodată**

- IA1PU 1000 mg pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă conține 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 și solvent pentru soluție perfuzabilă conține 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 și solvent pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 186 mg (8,1 mmoli) sodiu per flacon echivalent cu 9,3% din cantitatea maximă de sodiu recomandată zilnic pentru un adult.

#### **g. Interacțiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacțiuni**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

## **h. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### **Sarcina**

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra funcției de reproducere, iar siguranța 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 puțin probabil ca acesta să aibă un efect nociv asupra fătului atunci când este administrată în dozele recomandate.

Cu toate acestea, IA1PU trebuie administrată cu precauție la femeile gravide.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă IA1PU/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Excreția 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 abține de la tratamentul cu IA1PU, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane pentru femeie.

### **Fertilitatea**

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele IA1PU asupra fertilității, iar efectele sale asupra fertilității la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate. Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacții adverse asupra fertilității atunci când este administrat în dozele recomandate.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

La inițierea tratamentului este recomandată o evaluare inițială care să cuprindă HRCT toracic, probe complexe respiratorii (în cazul în care aceasta nu este accesibilă se recomandă cel puțin spirometrie și DLCO), proba de efort (cel puțin test de mers 6 minute). Se va adăuga un istoric amănunțit al bolii, istoricul de fumat (fumatul activ contraindică terapia de augmentare), precum și istoric legat de vaccinare. Înainte de inițierea tratamentului se recomandă vaccinare pentru hepatita A și B.

- Monitorizarea pe durata tratamentului se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, evaluarea minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

## **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.

Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau a lipsei complianței.

Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării bolii (vezi paragraful monitorizare).

## **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat, continuat și urmărit de medici specialiști pneumologi.

Evaluarea și decizia terapeutică pentru pacient trebuie efectuată de către un cadru medical cu experiență în managementul deficitului de Alfa 1 Antitripsină.

### **a. Modalități de prescriere**

Medicul curant va întocmi un dosar care va conține următoarele informații:

1. Istoricul pacientului - cu detalii asupra criteriilor de includere/excludere

2. Confirmarea diagnosticului: valoarea plasmatică și genotipare, fenotipare sau secvențiere genică
3. Raport CT
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLCO), teste de mers
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (anexa nr 1)\*);

---

\*) Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului.

Consimțământul informat este obligatoriu și în timpul tratamentului dacă pacientul este luat în evidența medicului curant.

Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului 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**

### **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU DEFICIT DE ALFA-1 ANTITRIPSINĂ**

Subsemnatul/Subsemnata ..... CNP .....

Domiciliat/ă în localitatea ....., Str ....., nr ..., bl ....., sc ....., et ....., ap ....., sector/județ ....., telefon ....., având diagnosticul de ..... declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane.

Ați 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 apariția degradării precoce, a simptomelor respiratorii (tuse, respirație grea, infecții și agravări periodice), și a insuficienței respiratorii, mai ales la pacienții fumători sau la cei cu expunere semnificativă la noxe respiratorii.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Pentru diagnosticul acestei boli este necesară testarea valorii plasmatică a alfa-1 antitripsinei, precum și genotiparea, fenotiparea sau secvențiere genică. Doar anumite variante genetice ale bolii pot beneficia de tratament specific. Pentru evaluarea bolii se folosesc adesea computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), testul de mers 6 minute. Există posibilitatea să aveți și boală de ficat asociată deficitului de alfa-1 antitripsină. În acest sens, evaluarea în secție de gastroenterologie este necesară pe parcursul bolii.

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Esențial pentru a încetini evoluția bolii este oprirea definitivă a fumatului, alte atitudini de dorit sunt vaccinarea antigripală, antipneumococică, antihepatită A și B, și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutate adecvate, efectuarea constantă a efortului fizic în limita toleranței. Controalele medicale periodice (anual sau ori de câte ori aveți nevoie) sunt necesare, iar medicația inhalatorie este deseori recomandată și 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 și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa sau încetini declinul bolii, prelungi viața și îmbunătăți calitatea vieții.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de "consimțământ exprimat în cunoștință de cauză".

Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate.

Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program.

Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **deficitul de alfa-1 antitripsină**.

**Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.**

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul Național este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Denumirea comercială a medicamentului este Respreeza. Medicamentul se regăsește 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 frecvența 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 inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi.

Informațiile privitoare la utilizarea acestui medicament pentru tratamentul la domiciliu/autoadministrarea sunt limitate. Riscurile potențiale asociate cu tratamentul la domiciliu (autoadministrarea) sunt legate de manipularea și administrarea medicamentului, precum și de tratamentul reacțiilor 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 reacții adverse, dacă tratamentul va fi considerat inefficient sau nu va putea fi tolerat, atunci tratamentul se oprește.

Se contraindică acest medicament dacă aveți sub 18 ani, hipersensibilitate la inhibitorul alfa1 proteinazei umane, sau la oricare dintre excipienți, precum și la cei cu deficit de IgA cu anticorpi cunoscuți împotriva IgA. Nu veți primi acest medicament decât dacă ați oprit fumatul pentru o perioadă de cel puțin 6 luni și dacă veți susține sevrajul fumatului.

Reacții adverse posibile:

- Hipersensibilitate

Pot să apară reacții de hipersensibilitate, inclusiv la pacienții care au tolerat un tratament anterior cu inhibitor al alfa1 proteinazei umane. Medicația poate conține urme de IgA.

Pacienții cu deficit selectiv sau sever de IgA pot dezvolta anticorpi împotriva IgA și, prin urmare, au un risc mai mare de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și anafilactice potențial severe. Reacțiile suspectate de tip alergic sau anafilactic pot necesita întreruperea imediată a perfuziei, în funcție de natura și severitatea reacției. În caz de șoc, trebuie administrat tratamentul medical de urgență.

- Reacții adverse frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) pot fi: amețeală, durere de cap, respirație grea, greață.
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) sunt reacțiile de tip hipersensibilitate, erupții cutanate, bufeuri, amorțeli.
- Foarte rare ( $< 1/10000$ ) sunt: reacții anafilactice, durere toracică, febră, frison, transpirații excesive, mâncărimi ale pielii.
- Cu frecvență necunoscută s-au raportat: umflături la nivelul ochilor, buzelor, feței, durere la nivelul ganglionilor limfatici.

Orice reacție adversă suspectată trebuie discutată cu medicul dumneavoastră curant, care poate decide (sau nu) oprirea tratamentului.

#### **Alte atenționări:**

##### **Agenți transmisibili**

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecție și 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 agenților infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Aceasta se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau celor nou-apărute, precum și altor agenți patogeni. Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum este virusul imuno-deficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC), precum și pentru virusurile neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

Vaccinarea adecvată (hepatita A și B), trebuie avută în vedere la pacienții care primesc cu regularitate/în mod repetat inhibitori ai proteinazei derivați din plasmă umană

##### **Sarcina**

Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele inhibitorului alfa1 proteinazei umane asupra funcției de reproducere, iar siguranța 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 puțin probabil ca medicația să aibă un efect nociv asupra fătului atunci

când este administrată în dozele recomandate. Cu toate acestea, inhibitorul alfa1 proteinazei umane trebuie administrată cu precauție la femeile gravide.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă inhibitorului alfa1 proteinazei umane/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Excreția 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 abține de la tratamentul cu inhibitorului alfa1 proteinazei umane, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și 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 fertilității, iar efectele sale asupra fertilității la om nu au fost stabilite în studii clinice controlate.

Deoarece inhibitorul alfa1 proteinazei umane este o proteină umană endogenă, nu se anticipează reacții adverse asupra fertilității atunci când este administrat în dozele recomandate

**Monitorizarea pe durata tratamentului** se va face cel puțin anual (în cazul în care starea clinică o cere poate fi mai frecventă) și va consta în spirometrie, test de mers. Deși nu este apanajul secțiilor de pneumologie, se recomandă evaluare minuțioasă a funcției hepatice (cu analize de laborator și fibroscan) în clinică dedicată este recomandată anual. Nu se recomandă repetarea CT toracic altfel decât atunci când situația clinică o impune. Se va recomanda anual vaccinare împotriva gripei, precum și cu vaccinul pneumococic conjugat și neconjugat, conform recomandărilor în vigoare.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor 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 și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț 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 apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul .....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului .....

Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA/NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA/NU

3. Sunteți de acord să urmați acest tratament?

DA/NU

4. Ați înțeles că reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, dispneea, amețeala, reacțiile alergice, precum cele de hipersensibilitate, anafilactice, urticarie) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?

DA/NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr. ....





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 afecțiunilor concomitente (inclusiv hepatice - se vor atașa analize și fibroscan)

Tratament concomitent

### Simptome curente

**Modificări clinice semnificative** (BMI = ....., SaO<sub>2</sub> = ....., AV = .....)

Spirometrie (opțional pletismografie, tlco) (se vor atașa)

6MWT (se va ataşa)

CT toracic (se va ataşa rezultatul) - doar pentru prima evaluare

CAT .....

mMRC .....

Opționale (Analize/ecocardiografie/CT/ecografie abdominală; se vor atașa)

Antigripal .....

.....

Antipneumococic: .....

AntiSARS COV-2

Medic

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

TIVOZANIB este indicat în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom renal (renal cell carcinoma RCC) în stadiu avansat și la pacienții adulți netratați anterior cu inhibitori ai căii VEGFR și mTOR, în caz de progresie a bolii după un tratament anterior cu citokine pentru RCC în stadiu avansat.

## II. Criterii de includere în tratament

- vârstă  $\geq 18$  ani
- diagnostic de carcinom renal non-urotelial, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile toate tipurile histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- pacienți cu stadiu avansat (boală recidivată/metastatică):
  - care nu au primit tratament sistemic anterior cu VEGFR și mTOR
  - după tratament anterior cu citokine (interferon și/sau interleukina-2)
- status de performanță ECOG - 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

### **III. Criterii de excludere**

- pacienți cu status de performanță  $> 2$
- tratament anterior cu inhibitori VEGFR sau mTOR
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- insuficiență hepatică severă

### **IV. Doza și 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 înghițite întregi cu un pahar de apă și nu trebuie deschise.

Nu se administrează concomitent cu preparate din plante ce conțin sunătoare (Hypericum perforatum)

Apariția unor reacții adverse poate impune întreruperea temporară și/sau scăderea dozei de tivozanib.

În cazul omiterii unei doze, nu trebuie administrată o doză de substituție 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 substituție; 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 apariție a reacțiilor adverse - se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă, precum și 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; electroliți)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

### **Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:**

- Evaluare imagistică - la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (între 2 și maxim 6 luni, ideal la fiecare 2 - 3 luni)
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 :

- Eșecul tratamentului (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

### **VII. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

#### **Hipertensiune arterială**

În studiile clinice cu tivozanib, a apărut hipertensiune arterială (inclusiv hipertensiune arterială severă persistentă). La aproximativ o treime din pacienți, hipertensiunea arterială a apărut în primele 2 luni de tratament. Tensiunea arterială trebuie să fie controlată cu atenție înainte de inițierea tratamentului cu tivozanib. În timpul tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială și tratați, 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 și re-inițiat 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 complicații ale hipertensiunii arteriale.

Totuși, pacienții cărora li se administrează medicamente anti-hipertensive trebuie monitorizați 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 și boală tromboembolică preexistentă. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETA în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții 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 și tromboza venoasă profundă. Factorii de risc pentru ETV includ intervenții chirurgicale majore, traume multiple, ETV preexistente, vârsta înaintată, obezitate, insuficiență cardiacă sau respiratorie și imobilitate prelungită. Tivozanib nu a fost studiat la pacienții care au prezentat un ETV în cele 6 luni anterioare inițierii studiului clinic. Decizia privind tratamentul, în special la pacienții care prezintă risc de ETV, trebuie să se bazeze pe evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

#### **Insuficiență cardiacă**

În studiile clinice cu tivozanib utilizat în monoterapie pentru tratarea pacienților cu CCR, a fost raportată insuficiență cardiacă. Semnele sau simptomele insuficienței cardiace trebuie

monitorizate periodic pe durata tratamentului cu tivozanib. Abordarea evenimentelor de insuficiență cardiacă poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a terapiei și/sau scăderea dozei de tivozanib, plus tratamentul cauzelor principale potențiale ale insuficienței cardiace, de exemplu hipertensiune arterială.

### **Hemoragie**

În studiile clinice cu tivozanib, au fost raportate evenimente hemoragice. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții care prezintă risc sau au antecedente de sângerare. În cazul în care orice sângerare necesită intervenție medicală, tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt temporar.

### **Proteinurie**

Proteinuria a fost raportată în studiile clinice cu tivozanib. Se recomandă monitorizarea proteinuriei înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului. Pentru pacienții care prezintă proteinurie de grad 2 ( $> 1,0 - 3,4$  g/24 ore) sau grad 3 ( $\geq 3,5$  g/24 ore), doza de tivozanib trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar. În cazul în care pacienții 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 creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST și bilirubinei. Majoritatea creșterilor valorilor serice ale AST și ALT nu au fost însoțite de creșteri concomitente ale valorilor bilirubinemiciei. Valorile AST, ALT, bilirubinei și fosfatazei alcaline trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib, din cauza riscului potențial de hepatotoxicitate.

Tivozanib nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie tratați doar cu o capsulă de tivozanib de 1340 micrograme o dată la două zile, deoarece pot prezenta un risc crescut de reacții 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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Tivozanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, cu monitorizarea atentă a tolerabilității.

### **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 și alte tulburări de vedere și neurologice. Poate să apară hipertensiune arterială ușoară până la severă. Diagnosticul de SEPR se confirmă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Tratamentul cu tivozanib trebuie întrerupt permanent la pacienții ce prezintă semne sau simptome ale SEPR. Siguranța re-inițierii tratamentului cu tivozanib la pacienții cu antecedente de SEPR nu este cunoscută și trebuie utilizat numai cu prudență la acești pacienți.

### **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 prudență la pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau alte afecțiuni cardiace pre-existente și la cei cărora li se administrează alte medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT. Se recomandă monitorizarea inițială și periodică a electrocardiogramei și menținerea valorilor electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele normale.

### **Perforație/fistulă gastrointestinală**

Se recomandă monitorizarea periodică a simptomelor de perforație sau fistulă gastrointestinală pe parcursul tratamentului cu tivozanib și utilizarea cu prudență a tivozanibului la pacienții cu risc de perforație sau fistulă GI.

#### **Complicații ale procesului de cicatrizare (vindecare a rănilor)**

Din motive de prudență, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu tivozanib la pacienții supuși unor proceduri chirurgicale majore. Decizia de reluare a tratamentului cu tivozanib după intervenția 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 inițierea tratamentului. Factorii de risc pentru hipotiroidism includ antecedente de hipotiroidism și utilizarea medicamentelor anti-tiroidiene. Funcția tiroidei trebuie monitorizată înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul tratamentului cu tivozanib. Hipotiroidismul trebuie tratat conform practicilor medicale standard.

#### **Vârstnici**

Disfonia, diareea, oboseala, scăderea în greutate, scăderea apetitului alimentar și hipotiroidismul au apărut mai frecvent la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți că pacienții vârstnici pot prezenta risc crescut de reacții adverse.

#### **Tartrazină**

Capsulele Fotivda 890 micrograme conțin tartrazină (E102) care poate provoca reacții alergice.

#### **Anevrisme și disecții arteriale**

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Fotivda, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții 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 și de către medicii de familie desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

#### **I. Indicații terapeutice**

- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (RCHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior.
- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractor, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

#### **II. Criterii de includere**

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) netratat anterior.

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin unui regim anterior de chimioterapie sistemică.

#### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;

- Infecții active grave;
- Polatuzumab Vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă, care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.
- Insuficiență hepatică severă (bilirubinemie  $> 3,0$  mg/dl) (conform RCP bendamustină)
- Supresie severă a măduvei osoase și modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor și/sau trombocitelor la  $< 3000/\mu\text{l}$  sau, respective, la  $< 75000/\mu\text{l}$ ) (conform RCP bendamustină)

#### **IV. Tratament**

##### **DLBCL netratat anterior**

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și 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, premedicația cu un antihistaminic și un antipiretic trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.

##### **Doze recomandate:**

- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab  $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ , ciclofosfamidă  $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ , doxorubicină  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$  și prednison  $100 \text{ mg}/\text{zi}$ , se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de  **$1,8 \text{ mg}/\text{kg}$**  în Ziua 1 a ciclurilor 1 - 6; se recomandă să nu se depășească doza de  $240 \text{ mg}/\text{ciclu}$ . Polatuzumab Vedotin, rituximab, ciclofosfamidă și 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 și 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, premedicația cu un antihistaminic și trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.

##### **Doze recomandate:**

- Polatuzumab Vedotin administrat intravenos, în doză de  **$1,8 \text{ mg}/\text{kg}$** , în Ziua 2 a ciclului 1 și Ziua 1 a ciclurilor 2 - 6; se recomandă să nu se depășească doza de  $240 \text{ mg}/\text{ciclu}$ ;
- Rituximab administrată intravenos, în doză de  $375 \text{ mg}/\text{m}^2$  în Ziua 1 a ciclurilor 1 - 6;
- Bendamustina administrată intravenos, în doză de  $90 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{zi}$ , în Zilele 2 și 3 ale ciclului 1 și în Zilele 1 și 2 ale ciclurilor 2 - 6.

##### **Doze omise sau întârziate:**

Dacă ați omis o doză planificată de Polatuzumab Vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se mențină 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 reacție adversă la administrarea perfuziei. Polatuzumab Vedotin trebuie întrerupt imediat și definitiv dacă pacientul manifestă o reacție ce pune în pericol viața.

Reacțiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $<$



1/10000) și cu frecvență 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 Național de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

Există diferite modificări potențiale ale dozei de Polatuzumab Vedotin la pacienții cu DLBCL netratat anterior și la cei care sunt recidivanți sau refractari.

### Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP):

| Indicație               | Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu | Modificarea dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DLBCL netratat anterior | Gradul 2 <sup>a</sup> )                   | <p>Neuropatie senzorială:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduceți doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg.</li> <li>• Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, reduceți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg.</li> <li>• Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg și Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.</li> </ul> <p>Neuropatie motorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg.</li> <li>• Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg și Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătățirea la Grad <math>\leq 1</math>. Reîncepeți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg.</li> <li>• Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg și Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.</li> </ul> <p>În cazul apariției concomitente a neuropatiei senzoriale și motorie, urmați cea mai severă recomandare prezentată mai sus.</p> |
|                         | Gradul 3 <sup>a</sup> )                   | <p>Neuropatie senzorială:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad <math>\leq 2</math>.</li> <li>• Reduceți doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg.</li> <li>• Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg, reduceți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.</li> </ul> <p>Neuropatie motorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg.</li> <li>• Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg și Gradul 2 - 3 apare, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătățirea la Grad <math>\leq 1</math>. Reîncepeți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg.</li> <li>• Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg și Gradul 2 - 3 apare, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariției concomitente a</li> </ul>                                                                                                                                          |

|              |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |              | neuropatiei senzoriale și motorie, urmați cea mai severă recomandare prezentată mai sus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|              | Gradul 4     | Înterupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| R/R<br>DLBCL | Gradul 2 - 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Înterupeți dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad <math>\leq 1</math>.</li> <li>• Dacă s-a ameliorat la Grad <math>\leq 1</math> în Ziua 14 sau înainte de aceasta, reluați Polatuzumab Vedotin la o doză redusă permanent de 1,4 mg/kg.</li> <li>• Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, înterupeți Polatuzumab Vedotin.</li> <li>• Dacă nu s-a ameliorat la Grad <math>\leq 1</math> în Ziua 14 sau înainte de aceasta, înterupeți Polatuzumab Vedotin .</li> </ul> |
|              | Gradul 4     | Înterupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

a) R-CHP poate continua să fie administrat.

### Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin, chimioterapie și rituximab în controlul mielosupresiei:

| Indicație                     | Severitatea mielosupresiei                    | Modificarea dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DLBCL<br>netratat<br>anterior | Gradul 3 - 4<br>Neutropenie                   | <p>Înterupeți întreg tratamentul până când ANC*) se ameliorează la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math>.</p> <p>Dacă ANC se ameliorează la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math> în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluați întregul tratament fără nicio reducere a dozei.</p> <p>Dacă ANC se ameliorează la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math> după Ziua 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%.</li> <li>• dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.</li> </ul>                                                        |
|                               | Gradul 3 - 4<br>Trombocitopenie               | <p>Înterupeți întreg tratamentul până când nivelul trombocitelor se ameliorează la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math>.</p> <p>Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math> în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluați întregul tratament fără nicio reducere a dozei.</p> <p>Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math> după Ziua 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%.</li> <li>• dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.</li> </ul> |
| DLBCL<br>R/R                  | Gradul 3 - 4<br>Neutropenie <sup>1)</sup>     | <p>Înterupeți tot tratamentul până când valoarea ANC revine la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math>.</p> <p>Dacă valoarea ANC revine la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math> în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor.</p> <p>Dacă valoarea ANC revine la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math> după Ziua 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m<sup>2</sup> la 70 mg/m<sup>2</sup> sau de la 70 mg/m<sup>2</sup> la 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                 |
|                               | Gradul 3 - 4<br>Trombocitopenie <sup>1)</sup> | Înterupeți tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la $> 75000/\mu\text{l}$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>Dacă valoarea trombocitelor revine la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math> în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor.</p> <p>Dacă valoarea trombocitelor revine la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math> după Ziua 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la <math>90 \text{ mg/m}^2</math> la <math>70 \text{ mg/m}^2</math> sau de la <math>70 \text{ mg/m}^2</math> la <math>50 \text{ mg/m}^2</math>.</li> <li>• dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la <math>50 \text{ mg/m}^2</math>, întrerupeți tot tratamentul.</li> </ul> |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*) ANC: număr absolut de neutrofile.

<sup>1)</sup> În situația în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.

### Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul reacțiilor legate de perfuzie (IRR):

| Indicație                            | Severitatea IRR în Ziua 1 a oricărui ciclu | Modificarea dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DLBCL netratat anterior și DLBCL R/R | Gradul 1 - 3 IRR                           | <p>Întrerupeți perfuzia de Polatuzumab Vedotin și administrați tratament de susținere.</p> <p>Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeți permanent Polatuzumab Vedotin.</p> <p>În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurența oricăror simptome de grad 3, întrerupeți permanent Polatuzumab Vedotin.</p> <p>În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absența reacțiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate creșcută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute.</p> <p>Pentru următorul ciclu, administrați în perfuzie Polatuzumab Vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administrați premedicație pentru toate ciclurile.</p> |
|                                      | Gradul 4 IRR                               | Întrerupeți perfuzia de Polatuzumab Vedotin imediat. Administrați tratament de susținere. Întrerupeți permanent Polatuzumab Vedotin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Infecții active severe.

Contraindicații legate de tratamentul cu rituximab:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienții enumerați

Contraindicații legate de tratamentul cu ciclofosamidă:

- hipersensibilitate la ciclofosamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați

- infecții acute

- aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului

- infecție a tractului urinar

- toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
- obstrucție a debitului urinar
- sarcină
- alăptare
- persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc

Contraindicații legate de tratamentul cu doxorubicină

- Hipersensibilitate la substanța activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienți.

Contraindicații pentru administrarea intravenoasă:

- Hipersensibilitate la antracendione sau alte antraciline
- Mielosupresie marcată persistentă și/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice și/sau radioterapie

- Tratamentul anterior cu doxorubicină și/sau alte antraciline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) și antracendione

- Infecție generalizată
- Insuficiență hepatică severă
- Aritmii severe, insuficiență cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută - Tendință hemoragică crescută

- Alăptarea

Contraindicații legate de tratamentul cu bendamustină

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați

- Insuficiență hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, și poate afecta funcția reproducătoare și fertilitatea masculină. Așadar, bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să-și conserve și să-și păstreze probe de spermă anterior tratamentului.

S-au raportat reactivări ale unor infecții latente. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului pentru semne ale unor infecții bacteriene, fungice sau virale și trebuie să ceară sfatul medicului dacă apar semne sau simptome. Trebuie luată în considerare profilaxia antiinfecțioasă pe durata tratamentului. Polatuzumab Vedotin nu trebuie administrat în prezența unei infecții 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 potențial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Polatuzumab Vedotin și timp de cel puțin 9 luni după ultima doză. Pacienții cu partenere având potențial fertil trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului. și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză

### **Precizări legate de asocierea Polatuzumab Vedotin cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină:**

Înainte de inițierea tratamentului cu rituximab, toți pacienții trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puțin statusul AgHBs și statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienții cu formă activă a hepatitei B nu trebuie tratați cu medicamentul rituximab. Pacienții la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultați de către specialiști în boli hepatice înainte de a începe tratamentul și trebuie să fie monitorizați și controlați conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

În timpul tratamentului cu ciclofosamidă, trebuie să se efectueze cu regularitate analiza numărului de leucocite și de trombocite. Dacă semnele mielosupresiei devin evidente, se recomandă ajustarea dozei după caz.

Funcția cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienții să înceapă tratamentul cu doxorubicină și trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariției insuficienței cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficiență cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcției cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multiplă (AGMU) sau ecocardiografie (ECO).

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să primească doxorubicină.

Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte și în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând formula leucocitară. Leucopenia și/sau granulocytopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicității hematologice a doxorubicinei și reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. În timpul tratamentului, concentrația serică de acid uric poate crește. În cazul apariției hiperuricemiei trebuie inițiat tratamentul antihyperuricemic.

#### **V. Întreruperea tratamentului**

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Toxicitate inacceptabilă;
- Decizia pacientului.

#### **VI. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

#### **I. Indicații terapeutice:**

##### **A. Pneumopatii interstițiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**

##### **B. Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei - (PID-SSc)**

**A. Pneumopatii interstițiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)** la adulți (cu excepția

Fibrozei pulmonare idiopatice - Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).

##### **a. Diagnostic:**

**Pneumopatia interstițială difuză - fenotipul fibrozant progresiv** reprezintă un grup divers de pneumopatii interstițiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic și clinic și care sunt caracterizate de o evoluție fibrozantă, progresivă.

Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:

- Pneumonita de hipersensibilitate - forma cronică, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză - formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială neclasificabilă, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
- Sarcoidoza cu afectare interstițială pulmonară fibrozantă, progresivă;

- Colagenozele cu afectare interstițială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)

- Fibroza pulmonară familială și/sau genetică;
- Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
- Alte tipuri de PID fibrozante.

**Diagnosticul de PID-FFP** este susținut de următoarele:

- **Simptome:** de obicei pacienții acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranță scăzută la efort;

- **Semne clinice:** auscultația pulmonară poate pune în evidență raluri crepitante fine sau "în velcro", anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;

- **Serologie:** prezența autoanticorpilor circulanți poate susține un diagnostic de colagenoză;

- **Radiologie:** tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (high resolution computed tomography, HRCT) poate evidenția leziuni de tip interstițial ce modifică arhitectura normală a plămânului:

- opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de "fagure de miere" **sau**

- opacități de tip "geam mat"/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suparaadăugate.

- **Probele funcționale 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 disfuncțiile ventilatorii de tip restrictiv;

- **Proceduri suplimentare:** lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronșică cu puncție-biopsie transbronșică ganglionară, biopsia pulmonară transbronșică, criobiopsia transbronșică 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.

**Discuția multidisciplinară** reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialiști pneumologi, reumatologi, radiologi și anatomo-patologi (după caz).

**b. Progresivitatea fibrozei** poate fi evidențiată pe unul din următoarele:

- pe HRCT - progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3 - 24 luni însoțită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF  $\geq 5\%$  din valoarea prezisă; **SAU**

- scăderea CVF cu  $\geq 10\%$  din valoarea prezisă în ultimele 3 - 24 de luni; **SAU**

- scăderea CVF  $\geq 5\%$  din valoarea prezisă și agravarea simptomelor în ultimele 3 - 24 luni;

**SAU**

- scăderea factorului de transfer cu  $\geq 15\%$  în ultimele 3 - 24 de luni; **SAU**

- testul de mers 6 minute cu scăderea distanței parcurse cu  $>50$  metri în ultimele 3 - 24 luni

**SAU** desaturarea semnificativă (cel puțin 4%).

Evaluarea progresivității PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. În cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstițiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

## **B. Pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)**

**Diagnostic.** La pacienții cu sclerodermie diagnosticați de medicul reumatolog având în vedere criteriile de clasificare EULAR/ACR (2013), este necesar screening-ul afectării pulmonare interstițiale prin monitorizarea simptomelor, examen HRCT toracic și explorări funcționale complexe (spirometrie și măsurarea DLCO). Examenul HRCT poate identifica modificări interstițiale pulmonare semnificative și la pacienți fără simptome respiratorii și cu parametri funcționali în limite normale. De aceea, screening-ul afectării pulmonare interstițiale include evaluarea clinică, explorarea funcțională respiratorie complexă și examenul HRCT toracic.

Diagnosticul de PID-SSc se bazează pe următoarele elemente:

- Modificări HRCT pulmonare interstițiale difuze constând în diverse elemente:
  - o opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de "fagure de miere" **sau**
  - o opacități de tip "geam mat"/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suparaadăugate
- Simptome respiratorii: pot fi prezente dispnee de efort, tuse seacă. Pacienții pot prezenta modificări HRCT de PID-SSc și în absența simptomelor respiratorii; de asemenea tusea în sclerodermie poate avea și cauze diferite (ex. boala de reflux)
- Auscultație pulmonară: se pot ausculta raluri crepitante fine bazal bilateral la sfârșitul inspirului, deși auscultația poate fi normală
- Probele funcționale ventilatorii: se poate observa sindrom restrictiv cu reducerea capacității vitale forțate (CVF) și a capacității pulmonare totale (CPT) față de limita inferioară a normalului, și alterarea difuziunii alveolo-capilare cu reducerea DLCO față de limita inferioară a normalului. Pacienții pot prezenta modificări HRCT și simptome respiratorii chiar cu menținerea unei spirometrii normale. De asemenea, alterarea DLCO poate fi cauzată și de modificările vasculare pulmonare din sclerodermie.
- Elemente suplimentare: testul de mers 6 minute poate arăta o scădere a toleranței la efort și poate cuantifica scăderea saturației în oxigen (SaO<sub>2</sub>) și apariția dispneei la efort și permite monitorizarea pacientului.

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **A. Pneumopatii interstițiale 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 interstițială difuză - fenotip fibrozant progresiv;
- c. Obiectivarea progresivității 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 și tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;
  - tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstițială pulmonară.

#### **2. Criterii de excludere:**

- a. Intoleranță la nintedanib sau excipienți, arahide sau soia
- b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
- c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

### **B. Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei - (PID-SSc)**

Pacienții cu sclerodermie la care examenul HRCT evidențiază modificări de tip interstițial pot beneficia de tratament dedicat afectării pulmonare (cu nintedanibum asociat sau nu cu alte mijloace terapeutice - micofenolat mofetil, ciclofosfamida, tocilizumab) în următoarele situații (tratament de primă linie):

a. Pacienți cu PID-SSc sever de la data identificării afectării pulmonare (una din):

- Pacienți cu extensie moderată sau severă a leziunilor pe HRCT
- Pacienți care prezentau simptome respiratorii sau alterare a parametrilor funcționali ventilatori cu minim 6 luni anterior datei examenului HRCT care evidențiază anomalii interstițiale pulmonare

b. Pacienți cu PID-SSc ușor dar cu risc de progresie

- Pacienți cu modificări imagistice limitate, dar care asociază unul sau mai mulți 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 pacienții cu leziuni limitate pe HRCT și care nu au factori de risc de progresie, este necesară monitorizarea evoluției clinice respiratorii, funcționale și imagistice la 6 - 12 luni, pentru a surprinde progresia fibrozei pulmonare (vezi Progresivitatea fibrozei la PID-FFP), caz în care au indicație de tratament cu nintedanib.

Decizia de inițiere a tratamentului și alegerea tratamentului de primă linie pentru PID-SSc (nintedanib, micofenolat mofetil, ciclofosfamidă, tocilizumab etc) se va face prin colaborare între medicul reumatolog și 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 ușor cu risc de progresie Pacienți cu PID-SSc cu semne de progresivitate a fibrozei

#### **2. Criterii de excludere:**

a. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia

b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

d. Insuficiența 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 inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții 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 depășită.

**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 potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări.

#### **IV. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienți, arahide sau soia;
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- Afecțiuni 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);
- Perforația gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung;
- Se oprește tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulate sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie).

Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

**Tratamentul cu nintedanibum** poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului.**

Este obligația medicului curant. Ea constă în:

- Evaluare clinică și biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;
- Evaluare funcțională respiratorie la 3 - 6 luni (minim spirometrie și DLco);
- Evaluare imagistică - cel puțin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

### VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie și reumatologie.

#### Modalități 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 însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco);
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)\*);
7. Fișa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

---

\*) Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

### Anexa Nr. 1

#### CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ - FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV SAU CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ ASOCIATĂ SCLERODERMIEI

Subsemnatul/Subsemnata ..... CNP..... Domiciliat/ă în localitatea ....., Str. ...., nr. ...., bl. ...., sc. ..., et. ..., ap. ..., sector/județ ....., telefon ....., având diagnosticul de ..... declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.

Ați fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **pneumopatie interstițială difuză - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroșarea/cicatrizarea țesutului pulmonar. Această îngroșare cuprinde pereții alveolelor, ceea ce îngreunează intrarea oxigenului în sânge. Oxigenul insuficient și plămânul modificat duc la respirație grea (la început mai ales la efort) și tuse seacă.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Cele mai importante investigații sunt: computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), gazometria, testul de mers 6 minute, bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar și chiar biopsia pulmonară (aceste investigații variază de la caz la caz).

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Sunt lucruri pe care le poți face pentru a menține starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutate adecvate, urmărirea saturației sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget și măsoară saturația oxigenului care ar trebui să fie peste 90%).

Dacă această saturație 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 și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa declinul bolii și prelungi viața.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de "consimțământ exprimat în cunoștință de cauză". Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Această persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate. Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program. Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **PID-FFP**.

**Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.**

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul.

Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentului este Ofev. Este o capsulă gelatinoasă, moale, de culoarea piersicii cea de 100 mg și de culoare maro cea de 150 mg. Fiecare capsulă poate conține 100 mg și respectiv 150 mg de nintedanib.

Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi sau reumatologi.

Trebuie să luați acest tratament conform instrucțiunilor și nu trebuie folosit la nimic altceva.

Doza zilnică este de 150 mg de două ori pe zi. Dacă această doză nu este tolerată, se recomandă 100 mg de două ori pe zi. Nintedanibul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dozele pot fi ajustate sau oprite temporar până la dispariția reacției. Dacă tratamentul cu 100 mg de două ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se oprește. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Se contraindică acest medicament dacă aveți hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.

Reacții adverse posibile:

- **Reacții gastro-intestinale:** greață, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicației împreună cu alimentația. Personalul medical trebuie anunțat pentru scăderea dozelor sau oprirea momentană a medicației și reintroducerea ei după dispariția simptomelor.

- **Afectarea funcției ficatului:** în cazul creșterii valorilor enzimelor de citoliză hepatică (TGO, TGP), fosfataza alcalină, gama glutamiltransferaza cu sau fără creșterea valorii bilirubinei, trebuie anunțat medicul curant și acesta va lua decizia ajustării/opririi tratamentului conform recomandărilor. Dacă aveți insuficiență hepatică doza poate fi redusă sau nu poate fi luat deloc acest medicament, în funcție de decizia medicului. Datorită acestei posibile reacții adverse sunt necesare analize ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și ulterior periodic.

- **Hemoragia:** administrarea acestui medicament se poate asocia cu un risc crescut de hemoragie.

Trebuie să anunțați medicul înainte de începerea tratamentului dacă luați medicamente anticoagulante (pentru "subțierea sângelui").

- **Evenimente tromboembolice arteriale:** Se impune prudență la administrarea medicamentului dacă aveți risc cardiovascular crescut. Se poate chiar întrerupe tratamentul dacă apar semne și simptome de ischemie miocardică acută: durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului, brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături.

- **Tromboembolie venoasă:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut. Anunțați medicul dacă aveți durere, umflare, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru.

- **Perforații gastro-intestinale:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut de perforație gastro-intestinală. Anunțați medicul dacă ați avut o intervenție chirurgicală recentă în zona abdominală, medicamentul trebuie administrat la peste o lună. De asemenea trebuia anunțat medicul în caz de durere severă la nivelul abdomenului, febră, vărsături, rigiditate abdominală.

- **Hipertensiune arterială:** deoarece acest medicament poate crește tensiunea arterială, se recomandă măsurarea tensiunii arteriale periodic. De asemenea se impune prudență dacă aveți intervalul QTc prelungit.

- **Complicații ale vindecării plăgilor:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.

- **Reacții alergice:** anunțați medicul dacă aveți alergie cunoscută la soia sau arahide.

**Alte atenționări:**

- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă, trebuie să evitați să rămâneți însărcinată pe perioada tratamentului prin măsuri contraceptive adecvate (inclusiv metode contraceptive de barieră, deoarece nu a fost investigat efectul nintedanibului asupra eficacității contraceptivelor orale);

- Are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudență;

- Ar putea produce trombocitopenie;  
- Poate interacționa cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunțat medicul în cazul administrării altor medicamente.

**Monitorizarea tratamentului se va efectua:**

- Examen clinic și analize de sânge periodic conform indicațiilor;
- Probe funcționale respiratorii la interval de 3-6 luni;
- Computer tomograf de înaltă rezoluție cel puțin o dată la 2 ani.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor 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 și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț 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 apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....  
Unitatea sanitara unde se desfășoară monitorizarea tratamentului  
.....

Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA/NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA/NU

3. Sunteți de acord să urmați acest tratament?

DA/NU

4. Ați înțeles că reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, vărsăturile, diareea, oboseala, anorexia, durerile abdominale, fenomenele trombocite) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?

DA/NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr. ....

Tel. .... sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, București, 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 și prenume pacient .....

Data .....

Semnătură pacient .....

Nume și prenume medic .....

Data .....

Semnătură medic .....

## Anexa nr. 2

## Fișa Pacientului cu Pneumopatie Interstițială Difuză - Fenotip Fibrozant Progresiv

|                     |                                |                                |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Nume Pacient</b> | <b>Vârsta:</b>                 | <b>ani</b>                     |
| <b>CNP</b>          |                                |                                |
| <b>Adresa</b>       | <input type="checkbox"/> Urban | <input type="checkbox"/> Rural |
| <b>Telefon</b>      |                                |                                |
| <b>Medic curant</b> |                                |                                |

**DIAGNOSTIC:**

**Data diagnostic:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Deces?** ☐ **Nu** ☐ **Da**      **Data deces:**     /     /

**Date clinice:** G = \_\_\_\_ Kg T = \_\_\_\_ cm IMC = \_\_\_\_  
Debutul simptomelor (luni anterior): \_\_\_\_\_

|                               |                             |                             |        |                                                                |                             |                             |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Dispnee de efort              | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da | mMRC = | Hipocratism                                                    | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Tuse                          | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        | Raluri in velcro                                               | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Febră                         | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        | Miopatie                                                       | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Dureri toracice               | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        | Poliartralgii                                                  | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Wheezing                      | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        | Deformări articulare                                           | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Fatigabilitate                | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        | Sdr. Raynaud                                                   | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Anxietate                     | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        | Eritem nodos                                                   | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Modificări ORL                | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        | Modificări cutanate                                            | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |
| Tulburări de vedere           | <input type="checkbox"/> nu | <input type="checkbox"/> da |        |                                                                |                             |                             |
|                               |                             |                             |        |                                                                |                             |                             |
|                               |                             |                             |        |                                                                |                             |                             |
| <b>Antecedente familiale?</b> |                             |                             |        | <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da: _____ |                             |                             |

### Istoric fumat/noxe respiratorii/medicație

**Istoric fumat**

☐ Niciodată      ☐ Fumător activ      ☐ Ex-fumător \_\_\_\_\_ pachete-an  
dată start                                  dată stop  
     \_/\_/\_/\_/\_\_\_\_                                    \_/\_/\_/\_/\_\_\_\_\_

**Noxe respiratorii**    ☐ Nu           ☐ Da: \_\_\_\_\_ Durata: \_\_\_\_\_

---

**Medicamente folosite pe termen lung:**

**Medicație cu potențial 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:** \_\_\_\_\_  
**Locuința** (în care au apărut simptomele): ☐ mușegai, ☐ inundații, ☐ seră de flori, ☐ baie cu cadă,  
☐ perdea de duș, ☐ aer condiționat, ☐ nebulizator, ☐ pisică, ☐ perne/pilote cu puf

**Păsări:** sunteți crescător \_\_\_\_\_, aveți contact ocazional \_\_\_\_\_, ați observat simptome în contact cu păsările sau curând după? \_\_\_\_\_ (porumbei, canari, papagali, găini, rațe, curcani etc)

**PROFESIUNE:** textile \_\_\_\_\_, fân \_\_\_\_\_, fabricarea brânzei \_\_\_\_\_, crescător păsări \_\_\_\_\_, crescător animale \_\_\_\_\_, pielărie/tăbăcărie \_\_\_\_\_, ciupercărie \_\_\_\_\_, sticlărie \_\_\_\_\_, grădinărit cu insecticide/pesticide \_\_\_\_\_, curățenie \_\_\_\_\_, prelucrarea lemnului \_\_\_\_\_, bibliotecă sau arhivă \_\_\_\_\_

☐ Machine operator's lung, ☐ culegător de ciuperci, ☐ enzyme/detergent, ☐ lucrător în malț, ☐ vinificație (mușegai de struguri), ☐ șoareci de laborator; ☐ scoici. Ocazional: ☐ balneoterapie, ☐ saună, ☐ compost

### Serologie pneumonite (Alergeni IgG - Specifice)

**Plămânul crescătorilor de păsări:** Proteine serice, pene și dejecții de:

☐ peruși. ☐ porumbel, ☐ papagal

**Plămânul fermierului:** ☐ Micropolyspora faeni, ☐ Thermoactinomyces vulgaris, ☐ Aspergillus fumigatus, ☐ Dermatophagoides farinae, ☐ Dermatophagoides pteronyssinus, ☐ Fungi amestec, ☐ Cladosporium herbarum, ☐ Stachybotrys atra, ☐ Candida albicans, ☐ Alternaria alternata

**Alți alergeni:** \_\_\_\_\_

Rezultate:

## Laborator

**VSH:** \_\_\_\_\_ **PCR:** \_\_\_\_\_ **HLG:** \_\_\_\_\_

**Creatinina:** \_\_\_\_\_ **Alte:** \_\_\_\_\_

| Markeri imunologici                     | efectuat                 | Rezultate |
|-----------------------------------------|--------------------------|-----------|
| ACS                                     | <input type="checkbox"/> |           |
| Receptor solubil IL2<br>(Sarcoidoza)    | <input type="checkbox"/> |           |
| Ac anti MB glomerulara<br>(Goodpasture) | <input type="checkbox"/> |           |
| CIC (activitate boli autoimune)         | <input type="checkbox"/> |           |
| Anti GMCSF (Proteinoza alveolara)       | <input type="checkbox"/> |           |
| Ac c-ANCA (Wegener)                     | <input type="checkbox"/> |           |
| AC p-ANCA (Churg-Strauss, PAM)          | <input type="checkbox"/> |           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Factor reumatoid (AR)</b> <input type="checkbox"/></p> <p><b>Ac-anti CCP (AR)</b> <input type="checkbox"/></p> <p><b>ANA depistaj (IF)</b> <input type="checkbox"/></p> <p><b>Profil ANA (Imunoblot)</b> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <b>U1nRNP/Sm:</b> (boala mixtă)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Sm:</b> (LES)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>SS-A (Ro):</b> (Sjogren, LES)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Ro 52</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>SS-B (La):</b> (Sjogren, LES)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Scl-70:</b> (Sclerodermie)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>PM/Scl:</b> (Sclerodermie-Polimiozita/Dermatomiozita)</p> | <p><input type="checkbox"/> <b>Jo-1:</b> (dermatomiozita/polimiozita)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Centromer:</b> (CREST)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>PCNA:</b> (LES)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>ds DNA:</b> (LES)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>nucleozomi:</b> (LES)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>histone:</b> (LES indus medicamentos)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>proteina P-ribozomala:</b> (LES)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>AMA-M2</b></p> |
| <p><b>Profil Miozita</b> <input type="checkbox"/></p> <p>(polimiozita/dermatomiozita/sindrom antisintetaza)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

### Explorări funcționale

#### SaO<sub>2</sub>, Spirometrie

| Data efectuării | SaO <sub>2</sub> | 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 | DISTANȚA   | SaO <sub>2</sub><br>inițial → final | Dispnee BORG<br>inițial → final | Fatigabilitate BORG<br>inițial → final |
|-----------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| __/__/____      | ___ m ___% | ___% → ___%                         | ___ → ___                       | ___ → ___                              |
| __/__/____      | ___ m ___% | ___% → ___%                         | ___ → ___                       | ___ → ___                              |
| __/__/____      | ___ m ___% | ___% → ___%                         | ___ → ___                       | ___ → ___                              |

#### Radiografie Torace

Data efectuării: \_\_/\_\_/\_\_\_\_



|                                                                                                                                                |                                                                                                                            |                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Opacități reticulare bilateral<br><input type="checkbox"/> Procese de condensare<br><input type="checkbox"/> Geam mat | <input type="checkbox"/> Macronoduli<br><input type="checkbox"/> Micronoduli<br><input type="checkbox"/> Adenopatii hilare | <input type="checkbox"/> Pleurezie<br><input type="checkbox"/> Pneumotorax |
| Distribuție/Localizare:<br><br>Observații:                                                                                                     |                                                                                                                            |                                                                            |

**CT Torace**

Data efectuării: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

 HRCT? ☐ da (secțiuni sub 2 mm) ☐ nu

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                                                                          |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pattern HRCT</b> | <input type="checkbox"/> UIP                                                                                                                                                                                                                        | da/nu      | - anomalii de tip reticular                                              |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - fagure de miere ± bronșiectazii de tracțiune                           |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - distribuție predominant subpleurală și bazală                          |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - absența caracteristicilor non UIP                                      |
|                     | <input type="checkbox"/> UIP posibil                                                                                                                                                                                                                | da/nu      | - anomalii de tip reticular                                              |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - distribuție predominant subpleurală și bazală                          |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - absența caracteristicilor non UIP                                      |
|                     | <input type="checkbox"/> Non-UIP                                                                                                                                                                                                                    | da/nu      | - distribuție predominant în zonele pulmonare mijlocii sau superioare)   |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - distribuție predominant peribronhovasculară                            |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - anomalii ground-glass extensive (> anomaliile reticulare)              |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - micronoduli diseminați (predominant în lobii superiori)                |
|                     |                                                                                                                                                                                                                                                     | da/nu      | - chiste individuale (multiple la distanță 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)                              |
|                     | <input type="checkbox"/> NSIP ( <input type="checkbox"/> celular/ <input type="checkbox"/> fibrotic) <input type="checkbox"/> DIP <input type="checkbox"/> RB <input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> DAD <input type="checkbox"/> LIP |            |                                                                          |
|                     | <input type="checkbox"/> Boala multichistică <input type="checkbox"/> Crazy Paving <input type="checkbox"/> Mozaic                                                                                                                                  |            |                                                                          |
|                     | <input type="checkbox"/> Adenopatii mediastinale                                                                                                                                                                                                    |            |                                                                          |
|                     | <input type="checkbox"/> Alt pattern                                                                                                                                                                                                                | Descriere: |                                                                          |

**Lavaj bronhiolo-alveolar**

Data efectuării: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

|                                                                                                                                                    |                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Volum instilat _____                                                                                                                               | Volum recuperat _____                                      |
| Nr. celule _____ x 10 <sup>6</sup> ,                                                                                                               | Macrofage _____%,   Limfocite _____%,   Eozinofile _____%, |
| Neutrofile _____%,                                                                                                                                 | Siderofage _____%,   CD4/CD8 _____   CD1 _____             |
| Alte: _____                                                                                                                                        |                                                            |
| Scor GOLDE: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 |                                                            |
| <b>Concluzii:</b>                                                                                                                                  |                                                            |

**Biopsie**

☐ neefectuată: ☐ refuzul pacientului ☐ boală foarte severă ☐ comorbidități  
☐ boală ușoară/stabilă (nu justifică biopsia) ☐ nu este necesară (diagnostic  
evident)  
☐ alt motiv: \_\_\_\_\_

☐ efectuată: Data efectuării: \_/\_/\_/\_\_\_\_

☐ TRANSBRONȘICĂ: ☐ PULMONARĂ ☐ ADENOPATIE ☐ EBUS  
☐ CRIOBIOPSIE  
☐ MEDIASTINOSCOPIE  
☐ BIOPSIE PULMONARĂ CHIRURGICALĂ

**HISTOLOGIE:****Evaluare HTP**

|                  |                  |                                                                               |
|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Data: _/_/_/____ | PSAP = ____ mmHg | <input type="checkbox"/> Ecocardiografic/ <input type="checkbox"/> Cateterism |
| Data: _/_/_/____ | PSAP = ____ mmHg | <input type="checkbox"/> Ecocardiografic/ <input type="checkbox"/> Cateterism |
| Data: _/_/_/____ | PSAP = ____ mmHg | <input type="checkbox"/> Ecocardiografic/ <input type="checkbox"/> Cateterism |
| Data: _/_/_/____ | PSAP = ____ mmHg | <input type="checkbox"/> Ecocardiografic/ <input type="checkbox"/> Cateterism |

**Comorbidități/Complicații/Exacerbații**

| Diagnostic | dată diagnostic | tratament/management |
|------------|-----------------|----------------------|
|            | _/_/_/____      |                      |
|            | _/_/_/____      |                      |
|            | _/_/_/____      |                      |
|            | _/_/_/____      |                      |

**EVALUARE MULTIDISCIPLINARĂ****Data evaluare:** \_/\_/\_/\_\_\_\_**DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:**

**Gradul de confidență:**  
**Diagnostic diferențiale:**

**Comportamentul clinic al bolii:** ☐ Reversibilă, autolimitantă ☐ Reversibilă cu risc de  
progresie  
☐ Stabilă cu afectare reziduală ☐ Progresivă, ireversibilă cu potențial pentru stabilizare ☐ Progresivă,

ireversibilă  
sub tratament

**Recomandări:**

**Investigații suplimentare:**

**Monitorizare:**

**Tratament:**

**Tratament**

**PID**

|            |                                                          |                       |               |
|------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|
| <b>OLD</b> | <input type="checkbox"/> Nu/ <input type="checkbox"/> Da | data start _/_/_/---- | durata (h/zi) |
|------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|

|                    |                                                          |             |             |
|--------------------|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| <b>Reabilitare</b> | <input type="checkbox"/> Nu/ <input type="checkbox"/> Da | data start  | data stop   |
|                    |                                                          | --/_/_/---- | --/_/_/---- |
|                    |                                                          | --/_/_/---- | --/_/_/---- |
|                    |                                                          | --/_/_/---- | --/_/_/---- |

**Propunere transplant?**

☐ Nu

☐ Da

**Includerea pacientului pe lista de așteptare:**

☐ Evidențe imagistice sau histopatologice de UIP și 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

**Medicație recomandată (doză, reacții adverse)**

**Evoluție**

|             |                               |                                                                                                                |
|-------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| --/_/_/---- | Programare control _/_/_/---- | <input type="checkbox"/> Ameliorare<br><input type="checkbox"/> Staționar<br><input type="checkbox"/> Agravare |
| --/_/_/---- | Programare control _/_/_/---- | <input type="checkbox"/> Ameliorare<br><input type="checkbox"/> Staționar<br><input type="checkbox"/> Agravare |
| --/_/_/---- | Programare control _/_/_/---- | <input type="checkbox"/> Ameliorare<br><input type="checkbox"/> Staționar<br><input type="checkbox"/> Agravare |
| --/_/_/---- | Programare control _/_/_/---- | <input type="checkbox"/> Ameliorare<br><input type="checkbox"/> Staționar<br><input type="checkbox"/> Agravare |

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

### **I. Indicația terapeutică:**

Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

### **II. Criterii de includere:**

Pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutații 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 pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

### **III. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh),

### **IV. Tratament** (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiei anticanceroase și se administrează în monoterapie.

#### Doze

Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut 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 obține beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea și încetarea dozei de Gilteritinib la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă:

| Criterii                                         | Doza de Gilteritinib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sindrom de diferențiere                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică.</li><li>• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi.</li><li>• Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2<sup>a</sup>) sau un grad inferior.</li></ul> |
| Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă | <ul style="list-style-type: none"><li>• Opriți tratamentul cu gilteritinib.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Interval QTcF >500 msec                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib.</li><li>• Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg<sup>b</sup>) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Interval QTcF crescut cu >30                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Confirmați cu ECG în ziua 9.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Pancreatită                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remediarea pancreatitei.</li> <li>• Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg<sup>b</sup>)).</li> </ul>                                                                                                                                                                 |
| Alte efecte de toxicitate de gradul 3a sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1a.</li> <li>• Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg<sup>b</sup>)).</li> </ul>                                                                                                                     |
| Planificarea TCSH.                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH.</li> <li>• 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 <math>\geq 2</math> și a fost în RCc.<sup>c</sup>)</li> </ul> |

<sup>a</sup>) Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.

<sup>b</sup>) Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.

<sup>c</sup>) RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor ( $<100 \times 10^9/L$ )] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală  $<1 \times 10^9/L$  cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Notă:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, trebuie să administrați doza cât mai curând posibil în aceeași zi și trebuie să reveniți la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienților nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

## V. Monitorizarea tratamentului și Precauții:

- Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului.

- Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții 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 și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.

- Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remediarea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remediarea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.

- Dacă se suspectează apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR.

- Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate

- Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație.

- Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol și claritromicină), deoarece acestea pot crește expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.

- Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ținesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.

- La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.

VI. **Prescriptori:** tratamentul se inițiază și se continuă de către medicii în specialitatea hematologie sau oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 afecțiuni cu manifestări clinice și histologice comune. Odată cu elucidarea mecanismelor patogene, 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 activității căii alterne a cascadei complementului, este o afecțiune genetică rară, cronică, caracterizată prin injurie endotelială severă și tromboză microvasculară, la nivel capilar și arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și injurie de organ. Deși 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 mutații ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine. Identificarea anomaliei genetice subiacente are importanță diagnostică și prognostică (permițând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului și riscul de recădere post-transplant renal) (**Tabel 1**).

**Tabel 1. Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului**

| Proteina afectată        | Frecvența (%) | Rata de remisiune cu plasmafereză (%) | Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 și 10 ani (%) | Riscul de recădere posttransplant renal (%) |
|--------------------------|---------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Factor H</b>          | 20 - 30       | 60                                    | 70 - 80                                                | 80 - 90                                     |
| <b>Proteina CFHR 1/3</b> | 6             | 70 - 80                               | 30 - 40                                                | 20                                          |
| <b>MCP</b>               | 10 - 15       | Fără indicație de plasmafereză        | < 20                                                   | 15 - 20                                     |
| <b>Factor I</b>          | 4 - 10        | 30 - 40                               | 60 - 70                                                | 70 - 80                                     |
| <b>Factor B</b>          | 1 - 2         | 30                                    | 70                                                     | 1 caz raportat                              |
| <b>C3</b>                | 5 - 10        | 40 - 50                               | 6                                                      | 40 - 50                                     |
| <b>Trombomodulina</b>    | 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 pacienților cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60 - 70% dintre pacienții cu mutația genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceștia prezintă recăderea bolii pe grefa renală. Comparativ, pacienții cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46, o proteină atașată suprafețelor celulare) obțin o remisiune clinică fără plasmafereză și prezintă o rată mică de recădere pe grefa renală. În plus, mortalitatea acestor pacienților cu SHUa este de aproximativ 2 - 4% în rândul populației adulte și de 8 - 14% în rândul populației pediatrice.

Deși în ultimele trei decenii, terapia cu plasmă (plasmafereza sau administrarea de plasmă proaspătă congelată-PPI) a reprezentat prima linie de tratament în această afecțiune, variabilitatea răspunsului la tratament, prognosticul sever al acestor pacienți și rata mare de complicații au impus identificarea unor ținte terapeutice specifice. În anul 2011, FDA (Food and Drug Administration) a aprobat Eculizumab pentru tratamentul SHUa mediat de defecte ale activității cascadei complementului.

#### **Eculizumab- Molecula**

Eculizumab-ul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane.

Eculizumab este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

La pacienții cu SHUa, activitatea farmacodinamică a eculizumab-ului se corelează direct proporțional cu nivelul seric al acestuia, iar blocarea completă a activității 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 înjumătățire de aproximativ 12 zile.

La pacienți care efectuează plasmafereză, clearance-ul medicamentului crește la 3660 mL/h și timp de înjumătățire scade la 1.26 ore. Eculizumab este metabolizat de către enzimele lizozomale din celulele sistemului reticuloendotelial.

### **I. Indicația terapeutică**

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu:

- Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)

### **II. Criterii de eligibilitate pentru tratament**

#### **1. Criterii de includere**

Pacienți cu microangiopatie trombotică mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:

- Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat 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 activității proteazei ADAMTS13
  - Excluderea cauzelor infecțioase (sindrom hemolitic uremic secundar infecției 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 Eclicizumab nu trebuie să fie condiționată de rezultatul acestor teste (grecu accesibile, rezultat disponibil după perioade lungi de timp)**
  - Dozarea nivelului seric al componentelor complementului (C3 și C4)
  - Teste funcționale (CH50 și AP50)
  - Cuantificarea produșilor 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; mutații vor fi identificate la 60 - 70% dintre pacienți).



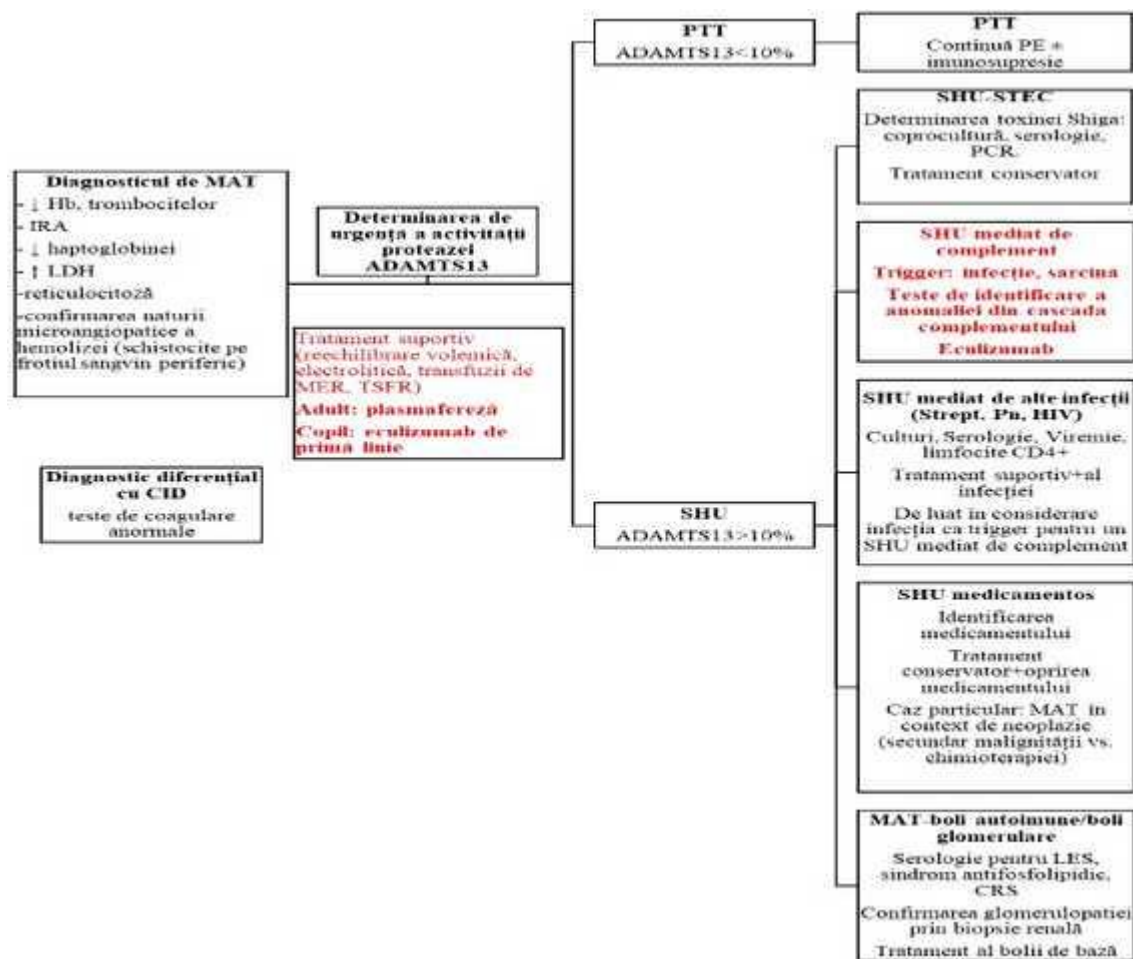


**Figura 1. Algoritmul de diagnostic și management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică.** Algoritm adaptat după Brocklebank et al și Goodship et al. Abrevieri: MAT, microangiopatie trombotică; Hb, hemoglobină; IRA, injurie renală acută; LDH, lactat dehidrogenaza; CID, coagulare intravasculară diseminată; MER, masă eritrocitară; TSFR, terapie de substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxinE.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (< 24 - 48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu eculizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (**Figura 1**).

**Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului**

| Tipul de investigație |                                                               |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------|
| Teste funcționale     | Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a |

|                                                                                                           |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           | căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H                                                |
| <b>Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare</b> | Nivelul seric al C3 și C4<br>Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP                       |
| <b>Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului</b>                                            | Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)                           |
| <b>Determinarea autoanticorpilor</b>                                                                      | Anticorpi anti-factor H și anti-factor I                                                                                |
| <b>Teste genetice</b>                                                                                     | Mutații ale genelor care codifică factorul H, I, B, C3, MCP, CFHR 1-5 trombomodulina, diacilglicerolkinaza <sup>e</sup> |

Adaptat după Angioi et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. Kidney Int. 2016  
 Abrevieri: MCP, membrane cofactorprotein; sMAC, complexul de atact al membranei solubil, CFHR, complement factor H related proteins.

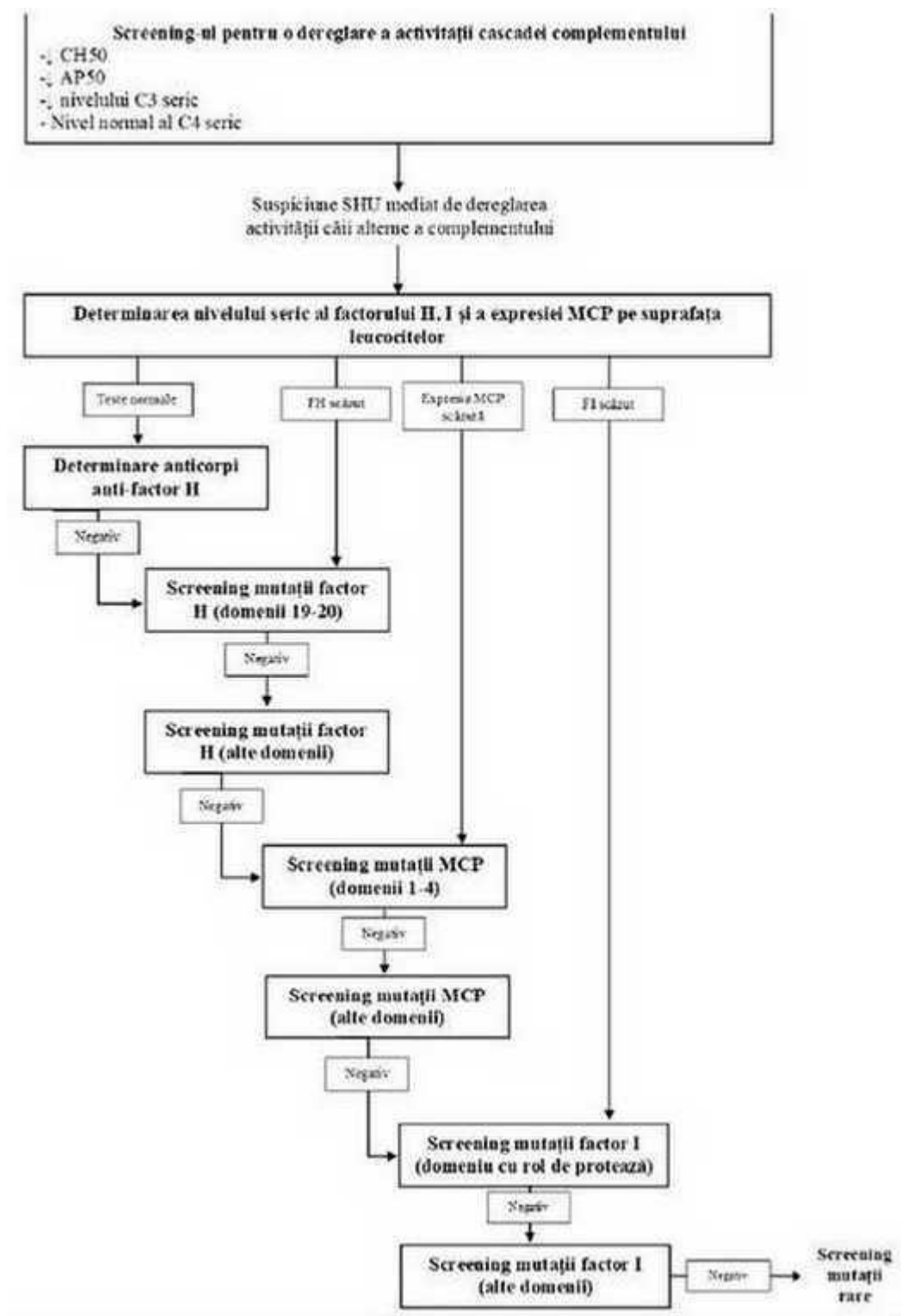


**Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement.** Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative (C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a

identifica anomalia/anomaliile genetice patogenice. Screening-ul secvențial în funcție de frecvența mutațiilor genetice optimizează raportul cost-eficiență în ceea ce privește 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/contraindicații :**

- ADAMTS13 < 10%
- Test scaun pozitiv pentru Escherichia coli (E.coli) enteropatogen
- Confirmarea unui tip de microangiopatie trombotică secundară (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)
- Hipersensibilitate la eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
  - cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.
  - nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

## **III. Tratament**

Tratamentul suport este esențial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritocitară, terapie de suplere a funcției renale, evitarea administrării de masă trombocitară). După confirmarea MAT, investigațiile ulterioare trebuie orientate pentru identificare etiologiei subiacente. În faza acută, urgența o constituie confirmarea/infirmarea unei PTT, astfel încât dozarea activității proteazei ADAMTS13 trebuie efectuată înainte de începerea plasmaferezei. La pacientul adult, până la obținerea tuturor investigațiilor, trebuie considerat diagnosticul de PTT și inițiată plasmafereza în primele 24 de ore de la diagnostic datorită mortalității ridicate în absența tratamentului. La copii, PTT este rară, iar tratamentul de primă intenție este eculizumab-ul.

La inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului sau aparținătorilor legali/părintelui (anexa nr 1) este obligatoriu.

## **Obiectivele tratamentului**

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcției renale și ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesității terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicațiilor infecțioase

## **Mod de administrare. Doze**

Regim standard

Adulți (> 18 ani)

- Regim de inducție: 900 mg/săptămână, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 - 45 minute (35 minute  $\pm$  10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- Regim de menținere: 1200 mg/săptămână în săptămână 5, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 - 45 minute (35 minute  $\pm$  10 minute), apoi 1200 mg la fiecare 2 săptămâni (14  $\pm$  2 zile).
- Regim de administrare: administrare intravenoasă pe parcursul a 25 - 45 min.
- Durată: pe toată durata vieții sau dacă există criterii clinice de oprire a tratamentului.

### Copii (< 18 ani)

- Pacienții cu o greutate de peste 40 kg vor primi un regim identic cu cel al adulților
- Pacienții cu o greutate de sub 40 kg vor primi un regim ajustat în funcție de greutatea corporală

**Tabel 3.** Ajustare dozelor de eculizumab în funcție de greutatea corporală la pacienții pediatrici

| Greutate corporală (kg) | Regim de inducție         | Regim de menținere                     |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| 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. |

Pacienții care primesc terapii cu plasma (plasmafereza sau transfuzie cu plasma) necesita suplimentarea dozei cu Eculizumab

### Regimuri alternative

Deși nu există studii care să adreseze problema duratei tratamentului cu eculizumab, este recomandat ca administrarea acestuia să fie făcută pe toată durata vieții, datorită riscului de recădere odată cu oprirea tratamentului. Cu toate acestea, există puține dovezi care să susțină utilitatea menținerii tratamentului pe tot parcursul vieții pentru toți pacienții, în timp ce riscul infecțios este semnificativ (în special în cazul infecțiilor cu germeni încapsulați, ex: Neisseria meningitidis). În plus, există date de farmacocinetică și farmacodinamică care arată că, în majoritatea cazurilor, dozele de inducție și întreținere folosite în cadrul regimului standard determină niveluri serice ale eculizumab-ului de peste 100 µg/mL (nivelul țintă pentru blocarea completă a activității complementului fiind de 50 - 100 µg/mL).

Studii care au urmărit evoluția pacienților cu SHUa după oprirea eculizumab-ului au identificat o rată de recădere de aproximativ 30%, recăderile fiind mai frecvent întâlnite la pacienții care prezentau mutații patogene (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 observații susțin posibilitatea opririi tratamentului cu eculizumab, cel puțin în cazul anumitor pacienți, cu monitorizarea strictă a pacienților 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<br>(nivel țintă 50 - 100 g/mL) | Oprirea tratamentului                                                      |                       |
| 3. | Terapie standard | Eculizumab<br>(nivel țintă 50 - 100 g/mL) | Scăderea dozei de eculizumab<br>fără blocarea completă a<br>complementului | Oprirea tratamentului |
| 4. | Terapie standard | Eculizumab<br>(nivel țintă 50 - 100 g/mL) | Scăderea dozei de eculizumab fără blocarea completă a<br>complementului    |                       |
| 5. | Terapie standard | Eculizumab<br>(nivel țintă 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: pacienți 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 obținerea unui nivel țintă de 50 - 100 µg/mL, iar după o perioadă de monitorizare tratamentul va fi oprit (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la mai mult de 12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține 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 obținerea unui nivel țintă 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 activității complementului (ex: pacienți cu o primă recădere de SHUa pe rinichi nativ, la 3 - 12 luni de la oprirea tratamentului, și la care se obține 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 activității complementului (ex: pacienți cu recăderi pe grefa renală, pacienți cu recăderi în contextul blocării incomplete ale activității complementului)

6. Regim standard (ex: pacienți cu recăderi multiple în contextul blocării adecvate a activității complementului)

Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puțin 6 luni după inițierea dializei, datorită șansei de recuperare a funcției renale în primele luni de la începerea tratamentului cu eculizumab.

- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.

- Indicație de utilizare a tratamentului cu eculizumab la pacienții transplantați renal se evaluează în funcție 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 prevenție                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risc crescut (50 - 100%) ( <b>Tabel 1 și 2, Figura 2</b> ) <ul style="list-style-type: none"><li>• Istoric de recădere precoce</li><li>• Prezența unei mutații patogenice</li><li>• Prezența unei mutații de tip "gain-of-function"</li></ul>                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Profilaxia cu eculizumab este indicată</li><li>• Profilaxia este indicată din momentul efectuării transplantului renal</li></ul> |
| Risc moderat <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacienți fără mutație identificată</li><li>• Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă</li><li>• Prezența unei mutații izolate a factorului I</li><li>• Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Profilaxia cu eculizumab este indicată</li></ul>                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                            |                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Risc scăzut <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutație izolată a MCP</li> <li>• Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fără profilaxie</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Măsuri adjuvante**

• Profilaxia meningitei meningococice înainte administrării tratamentului cu eculizumab prin vaccinare pentru tulpinile A,B,C, W, Y:

a) Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte 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 puțin de 2 săptămâni înainte administrării primei doze de eculizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel.

c) În anumite situații, 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, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne și simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

• La copii este recomandată și vaccinarea pentru pneumococ și Haemophilus Influenzae.

##### **V. Monitorizarea tratamentului**

| <b>Evaluare</b>     | <b>Obiective, criterii și mijloace</b>                                                                                                                                                                                       | <b>Periodicitatea, recomandări</b>                         |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Generală</b>     | Date demografice                                                                                                                                                                                                             | Inițial                                                    |
|                     | Examen clinic complet                                                                                                                                                                                                        | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului |
|                     | Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandetă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase | Permanent la domiciliu                                     |
|                     | Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricărui semne/simptome de meningită meningococică                                                                                                                       | Permanent                                                  |
| <b>Renală</b>       | Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)                                                                                                                                              | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului |
|                     | Proteinurie/24 ore, hematurie                                                                                                                                                                                                |                                                            |
|                     | Tensiune arterială                                                                                                                                                                                                           |                                                            |
|                     | Diureza                                                                                                                                                                                                                      |                                                            |
| <b>Hematologică</b> | Trombocite                                                                                                                                                                                                                   | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului |
|                     | Hemoglobină                                                                                                                                                                                                                  |                                                            |
|                     | Lactat dehidrogenaza                                                                                                                                                                                                         |                                                            |
|                     | Haptoglobina serică                                                                                                                                                                                                          |                                                            |

|                                                                                      |                                                                                                                 |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | Procentul de reticulocite                                                                                       |                                                                                     |
|                                                                                      | Prezența/absența schistocitelor pe frotiul sangvin periferic                                                    |                                                                                     |
| <b>Afectare extrarenală</b>                                                          | Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat            | Permanent                                                                           |
| <b>Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)</b> | C3 și C4 seric                                                                                                  | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP                                                    | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50                                              | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I                                                         | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9)         | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Teste genetice                                                                                                  | Inițial                                                                             |
| <b>Monitorizarea eficacității terapiei cu eculizumab</b>                             | Nivelul seric al eculizumab-ului (țintă: 50 - 100 μg/mL)                                                        | Inițial, lunar                                                                      |
|                                                                                      | CH50 (țintă: < 10%)                                                                                             | Inițial, lunar                                                                      |
|                                                                                      | AP50 (țintă: < 10%)                                                                                             | Inițial, lunar                                                                      |
|                                                                                      | Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului[15]) | În funcție de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare) |
|                                                                                      | Indicatori hematologici de MAT (trombocite, hemoglobină, LDH, haptoglobină, reticulocite, schistocite)          | Inițial, lunar                                                                      |

#### **VI. Indicații de întrerupere a tratamentului**

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Co-morbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutației și în absența oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice (**Tabel 1, 4 și 5**).

#### **VII. Prescriptori**

Medici din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie , terapie intensivă, hematologie și onco-hematologie pediatrică.

#### **Anexa Nr. 1**

### **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)**

#### **INTRODUCERE**



Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa) și părinților ai căror copii au SHUa. Documentul oferă informații despre Eculizumab, cum va fi administrat și informații importante de siguranță pe care trebuie cunoscute.

### **CE ESTE ECULIZUMAB?**

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienții cu Sindrom Hemolitic Uremic atipic și hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul este o substanță care în sânge pot lega ținte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricați pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicația provine dintr-o singură clonă de anticorp și 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 și atunci când este hiperactiv poate distruge țesuturile și organele propriului corp. Produce aceasta prin afectarea vaselor mici de sânge și prin formarea de trombi care pot împiedica circulația sângelui spre țesuturi și organe. Acest proces poartă denumirea medicală de Microangiopatie Trombotică (MAT). MAT în SHUa poate cauza distrugerii în multe organe, incluzând rinichii, creierul, inima, intestine, pancreas, ficat, ochi, piele.

Eculizumab este un anticorp care leagă una din părțile sistemului complementului și o face inactivă. Așadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici și formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia și distrugerea de organe în cadrul acestei afecțiuni. Cum SHUa este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut că tratament pentru termen-lung.

### **Întrebări frecvente**

**Care sunt datele de siguranță referitoare la Eculizumab?**

### **INFORMAȚII DE SIGURANȚĂ IMPORTANTE**

Cum Eculizumab blochează o parte a sistemului imun, crește riscul infecției cu un tip de bacterie, numită *Neisseria meningitidis*. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternică a creierului sau infecție severă a sângelui.

Aceste infecții necesită îngrijire de specialitate urgentă, deoarece pot fi rapid fatale sau amenințătoare de viață sau pot fi urmate de dizabilități majore.

Este important să înțelegeți măsurile de precauție care trebuie luate pentru a reduce riscul acestor infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunteți îngrijorați că ați putea avea această infecție (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Eculizumab trebuie să fiți vaccinați împotriva infecției meningococice sau să fiți pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*, până când vaccinul va avea timp să își facă efectul.

Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grijă să primiți acest vaccin cu cel puțin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veți primi un antibiotic pentru cel puțin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecției pe durata tratamentului.

Copii și adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani, vor fi vaccinați împotriva haemophilus influenza și infecției pneumococice, conform programului național de vaccinare, cu cel puțin 2

săptămâni înainte de a începe terapia cu Eculizumab și vor urma recomandările naționale de vaccinare pentru fiecare grupă de vârstă. Dacă vaccinarea nu este posibilă datorită urgenței necesității inițierii tratamentului cu Eculizumab, terapia antibiotică profilactică va fi administrată

### **Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?**

Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecția, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui să fiți conștienți de semnele și simptomele infecției și să informați imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveți una din următoarele simptome:

- Durei de cap cu greața și vărsături
- Dureri de cap cu gât sau ceafa înțepenită
- Febra
- Eruptie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă
- Sensibilitate la lumină



Pentru părinții/reprezentanții legali ai nou-născuților și copiilor mici, este necesară o atenție crescută, deoarece simptomele tipice de dureri de cap, febră și înțepenirea cefei (redoare de ceafă), pot fi greu de detectat la aceștia, așadar trebuie să fiți atenți și la alte simptome precum inactivitate, iritabilitate, voma, scăderea apetitului alimentar.

Dacă nu puteți contacta medicul dumneavoastră, mergeți la departamentul de Urgențe și descrieți situația medicală și terapia primită.

### **Care sunt pașii pe care ar trebui să-i urmez înainte de a începe tratamentul?**

Înainte începerii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanța următoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecției cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- Înțelegerea simptomelor asociate acestei infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră este tratat cu terapia de blocare a complementului, înțelegerea faptului că trebuie vaccinați împotriva haemophilus influenza și infecției pneumococice, în conformitate cu programul național de vaccinare, cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a iniția tratamentul cu Eculizumab
- Continuarea și întreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiți vaccinul împotriva infecției meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări și în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*.

În plus, veți fi monitorizați cu grijă, pentru depistarea infecției meningococice și a altor infecții, pe durata tratamentului.

### Cum încep terapia cu Eculizumab?

Eculizumab trebuie prescris de către un medic.

Veți primi un pachet de început care conține:

- **Cardul de siguranță al pacientului:** este foarte importantă identificarea rapidă și tratarea anumitor tipuri de infecție la pacienții care primesc Eculizumab; așadar veți primi un Card de siguranță care conține simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriți. Purtați cu dumneavoastră întotdeauna acest card și arătați-l oricărui reprezentant al sistemului medical.

- **Broșura 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 soluții în venă).

Injectarea durează între **25 și 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparată și administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistenta medicală) în domeniul sănătății. Așa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reacții adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactați medicul dacă aceasta se întâmplă.

**După fiecare injectare veți fi monitorizați pentru o oră. Veți observa cu atenție instrucțiunile date de medicul dumneavoastră.**

### Care sunt dozele de Eculizumab folosite?

Pentru adulți :

Faza inițială:

În fiecare săptămână din primele patru săptămâni, medicul vă va administra o perfuzie intravenoasă cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie conține o doză de 900 mg (3 flacoane a 30 ml) și va dura 25 - 45 minute (până la 90 min)

Faza de menținere:

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 funcție de greutate) :

| Greutate corporală (kg) | Regim de inducție         | Regim de menținere                     |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| <b>30 - 39</b>          | 600 mg/săpt., 2 săptămâni | 900 mg în săpt. 3, apoi 900 mg/2 săpt. |
| <b>20 - 29</b>          | 600 mg/săpt., 2 săptămâni | 600 mg în săpt. 3, apoi 600 mg/2 săpt. |
| <b>10 - 29</b>          | 600 mg/săpt., 1 săptămână | 300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/2 săpt. |
| <b>5 - 9</b>            | 300 mg/săpt., 1 săptămână | 300 mg în săpt. 2, apoi 300 mg/3 săpt. |

Peste greutatea de 40 kg, se folosește doza recomandată adulților

Este foarte important să nu lipsiți sau amânați oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului și a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici și formării cheagurilor de sânge.

### Cât timp trebuie să iau Eculizumab?

Deoarece SHUa este o **boală cronică** Eculizumab este prevăzut că un **tratament de durată**.

Pacienții 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 pacienți care au întrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor și simptomelor SHUa. Nu trebuie să întrerupeți tratamentul cu Eculizumab fără să discutați aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă plănuți să opriți tratamentul cu Eculizumab, înainte trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre posibilele efecte secundare și 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 creștere semnificativă a distrugerii celulelor roșii, sau o creștere a nivelului seric de creatinina (afectare renală acută)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respirației

### **Sunt și alte considerații pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Eculizumab?**

#### **Riscurile infecțioase**

Datorită modului în care Eculizumabul acționează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauție, dacă aveți o infecție sistemică

#### **Reacții alergice**

Eculizumab conține o proteină care pot cauza reacții alergice la anumiți oameni. Dacă prezentați semne și simptome după ce ați primit Eculizumab, adresați-vă unui medicul. Cu toate acestea, reacțiile alergice raportate au fost extrem de rare.

#### **Alte medicații**

Este important să înțelegeți că anumite medicamente pe care le primiți nu trebuie schimbate fără a vă consulta medicul. Vă rugăm, fiți siguri că medicul dumneavoastră știe toate medicamentele pe care le luați.

#### **Disfuncții Renale (rinichi) și Hepatice (ficat)**

Dacă suferiți de insuficiență renală sau hepatică, vă rog să informați medicul înainte de tratament.

#### **Sarcina**

Spuneți medicului înainte începerii tratamentului cu Eculizumab dacă sunteți însărcinată sau plănuți să rămâneți însărcinată. Eculizumab străbate placenta și poate fi regăsit în sângele fătului sau nou-născutului

#### **Alăptarea**

Eculizumab poate trece în laptele pe care copilul dumneavoastră îl primește.

#### **Copii și adolescenții**

Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauții 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 precauții speciale la persoanele vârstnice- deși experiența administrării de Eculizumab la această grupa de vârstă este încă limitată.

#### **Efecte adverse**

ECULIZUMAB este în general bine tolerat. Cele mai comune reacții adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, amețeală, greață, febră (pirexie) și scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate și nu persistă după faza inițială de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ..... pacient/apartinător legal/părinte copil  
....., internat în secția ....., în urma parcurgerii acestor informații despre produs (DCI: Eculizumab) precum și a informațiilor medicale oferite de medicul curant în Sindromul hemolitic uremic atipic, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Menționez că mi s-au explicat și am înțeles riscurile evoluției în absența acestui tratament, precum și cele legate de administrarea lui, inclusive efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului.

Menționez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boală și de schema terapeutică și nu am neclarități.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizării împotriva infecției meningococice, pneumococice și cu Haemophilus influenzae și sunt de acord cu procurarea și efectuarea acestora în cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient .....

Data .....

Semnătura pacient/apartinător/părinte .....

Nume și prenume medic .....

Data .....

Semnătura medic .....

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 deficiențe de organ și complicații trombotice.

HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Prima descriere a bolii datează din anul 1882 și a fost redescoperită de Marchiafava în anul 1911.

HPN poate să se declanșeze la orice vârstă, dar de obicei debutează în special la adulții tineri, în jurul vârstei de 30 de ani. Diagnosticul este de obicei întârziat cel puțin 1 an, chiar 10 ani în unele cazuri, datorită polimorfismului bolii. Prevalența acesteia este de aproximativ 1/500.000.

Aproximativ 35% dintre pacienții cu HPN decedează în primii 5 ani de la diagnostic.

Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravascular cronice, se caracterizează prin **hemoglobinurie** care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Pentru toate aceste manifestări și complicații, pacienții cu HPN pot necesita intervenții chirurgicale frecvente, repetate, ceea ce le scade și mai mult calitatea vieții.

În funcție de localizare, tromboza (care afectează peste 40% dintre pacienți) se poate prezenta prin durere abdominală, ischemie intestinală, hepatomegalie, ascită și cefalee. Pacienții pot prezenta epistaxis sau sângerări gingivale.

HPN este o boală cronică cu crize hemolitice care pot fi induse de anumiți factori, cum ar fi vaccinarea, intervenții chirurgicale, anumite antibiotice și infecții. 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 prezenței clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidențierea deficitului pe cel puțin două linii hematopoietice dintre următoarele: eritocitară, granulocitară și monocitară. Analiza moleculară nu este utilizată deoarece mutațiile responsabile de boala nu sunt nici omogene nici repetitive. Diagnosticul diferențial include toate celelalte forme de anemie (în special anemie hemolitică autoimună), tromboze ale arterei mezenterice, obstrucția de venă portă și tromboza de venă renală.

### **Eculizumab**

Eculizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ, ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Eculizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută de proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei (C5b-9).

### **I. Indicația terapeutică (potrivit recomandărilor din raportul HTA)**

Eculizumab este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) și aprobat pentru pacienții cu istoric de transfuzii.

Nu se indică tratamentul cu ecolizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

### **II. Criterii de eligibilitate pentru tratament în hemoglobinuria paroxistica nocturna**

#### **1. Criterii de includere**

Pacienți 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, creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei și a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):

- Anemie semnificativă cu dependență/istoric de transfuzii
- Tromboză venoasă sau arterială
- Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
- Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
- Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee

- Prezența clonei majore leucocitare HPN  $\geq 10\%$  identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).

- Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

## **2. Criterii de excludere/contraindicații :**

- Infirmarya HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ și/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)

- Hipersensibilitate la Eculizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.

- Refuzul vaccinării împotriva Neisseria meningitidis

- Tratamentul cu Eculizumab nu trebuie inițiat la pacienții:

- cu infecție netratată cu Neisseria meningitidis.

- nevaccinați recent împotriva Neisseria meningitidis, cu excepția 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 inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

### **Mod de administrare. Doze.**

Eculizumab trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

### **Doze.**

Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienții adulți (vârsta  $\geq 18$  ani) constă dintr-o perioadă de atac cu durată de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de atac: 600 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 - 45 minute (35 minute  $\pm$  10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni;

- Perioada de întreținere: 900 mg Eculizumab, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 - 45 minute (35 minute  $\pm$  10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg Eculizumab administrate prin perfuzie intravenoasă cu durată de 25 - 45 minute (35 minute  $\pm$  10 minute) la intervale de  $14 \pm 2$  zile Pacienții trebuie monitorizați timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției 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 depășească două ore la adulți.

## **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **Vârștnici**

Eculizumab poate fi administrat la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauții speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice - deși experiența privind utilizarea Eculizumab la acest grup de pacienți este încă limitată.

#### **Insuficiență renală**

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

#### **Insuficiență hepatică**

Siguranța și eficacitatea Eculizumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### **Atenționări**

Nu se așteaptă ca Eculizumab să afecteze componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN.

#### **Infecție meningococică**

Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea Eculizumab crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup.

Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra Eculizumab, cu excepția cazului în care întârzierea tratamentului cu Eculizumab depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică.

Pacienților care inițiază tratamentul cu Eculizumab la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de două săptămâni de la vaccinare.

În anumite situații, 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 și B, acolo unde acestea sunt disponibile, pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Pacienții trebuie vaccinați în conformitate cu ghidurile medicale curente privind vaccinările.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), MAT (SHUa), exacerbarea MG (MGg refractară) sau recidiva (TSNMO). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu Eculizumab. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu Eculizumab. Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre avantajele și riscurile tratamentului cu Eculizumab și trebuie să asigure pacienților o broșură de informare și un card pentru siguranța pacienților.

#### **Alte infecții sistemice**

Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu Eculizumab trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.



Se recomandă informarea pacienților prin prospectul medicamentului, pentru a crește gradul de conștientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

### **Sarcina**

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 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 și 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 și sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de eculizumab la mamă și cu orice reacții adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de eculizumab sau de afecțiunea 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 vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Eculizumab.

Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH).

De asemenea, pacienții cu HPN tratați cu Eculizumab trebuie monitorizați pentru depistarea hemolizei intravasculare prin măsurarea valorilor LDH și poate fi necesară modificarea dozei în timpul schemei recomandate de dozaj, de 14 +/- 2 zile, în timpul fazei de întreținere (până la fiecare 12 zile).

## **VI. Indicații de întrerupere a tratamentului**

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu eculizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

### **Atenționări legate de întreruperea tratamentului:**

- Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Eculizumab, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și 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 absența diluției 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 creștere de 50% a creatininemiei; sau tromboză.

- Pacienții care întrerup tratamentul cu Eculizumab trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.

- 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 pacienți au întrerupt regimul de tratament cu Eculizumab. Nu au fost depistate semne de hemoliză gravă.

#### **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie.

#### **Anexa Nr. 1**

### **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (ECULIZUMAB)**

#### **INTRODUCERE**

Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă(HPN). Documentul oferă informații despre Eculizumab, cum va fi administrat și informații importante de siguranță pe care trebuie cunoscute.

#### **CE ESTE ECULIZUMAB?**

Eculizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul sunt substanțe care în sânge pot lega ținte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricați pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpul umani. Monoclonal înseamnă că toată medicația provine dintr-o singură clonă de anticorp și 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 deficiențe de organ și complicații trombotice. Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Eculizumab este un anticorp care leagă una din părțile sistemului complementului și o face inactivă. Așadar Eculizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici și formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia și distrugerea de organe în cadrul acestei afecțiuni. Cum HPN este o boală cronică, Eculizumab este prevăzut ca tratament pentru termen-lung.

#### **Întrebări frecvente**

**Care sunt datele de siguranță referitoare la Eculizumab?**

#### **INFORMAȚII DE SIGURANȚĂ IMPORTANTE**

Cum Eculizumab blochează o parte a sistemului imun, crește riscul infecției cu un tip de bacterie, numită *Neisseria meningitidis*. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternică a creierului său infecție severă a sângelui.

Aceste infecții necesită îngrijire de specialitate urgentă, deoarece pot fi rapid fatale sau amenințătoare de viața sau pot fi urmate de dizabilități majore.

Este important să înțelegeți măsurile de precauție care trebuie luate pentru a reduce riscul acestor infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunteți îngrijorați că ați putea avea această infecție (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Eculizumab trebuie să fiți vaccinați împotriva infecției meningococice sau să fiți pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*, până când vaccinul va avea timp să își facă efectul.

Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grijă să primiți acest vaccin cu cel puțin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veți primi un antibiotic pentru cel puțin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecției pe durata tratamentului.

#### **Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?**

Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecția, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui să fiți conștienți de semnele și simptomele infecției și să informați imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveți una din următoarele simptome:

- Durei de cap cu greață și vărsături
- Dureri de cap cu gât sau ceafa înțepenită
- Febră
- Eruptie
- Confuzie
- Dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă
- Sensibilitate la lumină

Dacă nu puteți contacta medicul dumneavoastră, mergeți la departamentul de Urgențe și descrieți situația medicală și terapia primită.

#### **Care sunt pașii pe care ar trebui să-i urmez înainte de a începe tratamentul?**

Înainte începerii tratamentului cu Eculizumab, medicul curant va discuta importanța următoarelor aspecte:

- Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecției cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- Înțelegerea simptomelor asociate acestei infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome
- Continuarea și întreruperea tratamentului cu Eculizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant

Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiți vaccinul împotriva infecției meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări și în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*.

În plus, veți fi monitorizați cu grijă, pentru depistarea infecției meningococice și a altor infecții, pe durata tratamentului.

#### **Cum încep terapia cu Eculizumab?**

Eculizumab trebuie prescris de către un medic.

Veți primi un pachet de început care conține:

- **Cardul de siguranță al pacientului:** este foarte importantă identificarea rapidă și tratarea anumitor tipuri de infecție la pacienții care primesc Eculizumab; așadar veți primi un Card de siguranță care conține simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriți. Purtați cu dumneavoastră întotdeauna acest card și arătați-l oricărui reprezentant al sistemului medical.

- **Broșura 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 și 45 minute (max 90 min)**. Trebuie preparată și administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistenta medicală) în domeniul sănătății. Așa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Eculizumab poate cauza reacții adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactați medicul dacă aceasta se întâmplă.

**După fiecare injectare veți fi monitorizați pentru o oră. Veți observa cu atenție instrucțiunile date de medicul dumneavoastră.**

#### **Care sunt dozele de Eculizumab folosite?**

Faza inițială:

În fiecare săptămână din primele patru săptămâni, medicul va administra o perfuzie intravenoasă cu Eculizumab diluat. Fiecare perfuzie conține o doză de 600 mg (2 flacoane a 30 ml) și va dura 25 - 45 minute (până la 90 min).

Faza de menținere:

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 și intervalul între administrări poate crește.

Este foarte important să nu lipșiți sau amânați oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului și a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici și formării cheagurilor de sânge.

#### **Cât timp trebuie să iau Eculizumab?**

Deoarece HPN este o **boală cronică** Eculizumab este prevăzut că un **tratament de durată**.

Pacienții 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

Toți pacienții care au întrerupt tratamentul cu Eculizumab au prezentat revenirea semnelor și simptomelor HPN. Nu trebuie întrerupeți tratamentul cu Eculizumab fără să discutați aceasta cu medicul dumneavoastră.

Dacă plănuți să opriți tratamentul cu Eculizumab, înainte trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre posibilele efecte secundare și 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 creștere semnificativă a distrugerii celulelor roșii, sau o creștere a nivelului seric de creatinină (afectare renală acută)
- Dureri de piept sau angină, scurtarea respirației

### **Sunt și alte considerații pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Eculizumab?**

#### **Riscurile infecțioase**

Datorită modului în care Eculizumabul acționează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauție, dacă aveți o infecție sistemică

#### **Reacții alergice**

Eculizumab conține o proteină care pot cauza reacții alergice la anumiți oameni. Dacă prezentați semne și simptome după ce ați primit Eculizumab, adresați-vă unui medic. Cu toate acestea, reacțiile alergice raportate au fost extrem de rare.

#### **Alte medicații**

Este important să înțelegeți că anumite medicamente pe care le primiți nu trebuie schimbate fără a vă consulta medicul. Vă rugăm, fiți siguri că medicul dumneavoastră știe toate medicamentele pe care le luați.

#### **Disfuncții Renale (rinichi) și Hepatice (ficat)**

Dacă suferiți de insuficiență renală sau hepatică, vă rog să informați medicul înainte de tratament.

#### **Sarcina**

Spuneți medicului înainte începerii tratamentului cu Eculizumab dacă sunteți însărcinată sau plănuți să rămâneți însărcinată. Eculizumab străbate placenta și 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 primește.

#### **Persoanele vârstnice**

Nu există date care să sugereze că sunt necesare precauții speciale la persoanele vârstnice - deși experiența administrării de Eculizumab la aceasta grupa de vârstă este încă limitată.

#### **Efecte adverse**

Eculizumab este în general bine tolerat. Cele mai comune reacții adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, amețeală, greață, febră (pirexie) și scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie). Durerile de cap frecvent sunt moderate și nu persistă după faza inițială de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ....., în calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat în secția ....., în urma parcurgerii acestor informații despre produs (DCI: Eculizumabum) precum și a informațiilor medicale oferite de medicul curant în Hemoglobinuria paroxistică nocturnă, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Menționez că mi s-au explicat și am înțeles riscurile evoluției în absența acestui tratament, precum și cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Eculizumab.

Menționez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boală și de schema terapeutică și nu am neclarități.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizării împotriva infecției meningococice și sunt de acord cu procurarea și efectuarea acestuia în cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient .....

Data .....

Semnătura pacient .....

Nume și prenume medic .....

Data .....

Semnătura medic .....

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 295 cod (M03BX04): DCI TOLPERISONUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

#### **I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:**

Tratamentul simptomatic al spasticității după accident vascular cerebral la adulți.

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

Tolperisonul este un medicament care acționează asupra sistemului nervos central. Este indicat pentru tratamentul tonusului musculaturii scheletice crescut patologic după un accident vascular cerebral la adulți.

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII:**

- Pacienții care suferă de insuficiență renală sau hepatică severe
- Pacienții care au alergii la tolperison, la medicamente care conțin eperison sau la oricare dintre celelalte componentele menționate în prospectul medicamentului
- Pacienții care suferă de Miastenia gravis
- Pacienții care alăptează.

#### **IV. TRATAMENT**

Deși tolperisonul este un compus cu acțiune centrală, potențialul său de sedare (scădere a atenției) este mic. În cazul administrării concomitente cu alte relaxante musculare cu acțiune 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. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI**

• Tolperisonul poate **crește efectele unor medicamente**, cum sunt: tioridazina (antipsihotic), tolterodina (utilizată pentru tratamentul incontinenței urinare), venlafloxina (antidepresiv), atomoxetina (utilizată pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție - ADHD), desipramina (antidepresiv), dextrometorfanul (pentru suprimarea tusei), metoprololul (un beta-blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și anginei pectorale (durerii în

piept)), nebivololul (un beta- blocant utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace) și perfenazina (antipsihotic).

- Tolperisonul **mărește efectul acidului niflumic**; de aceea trebuie luată în calcul reducerea dozei de acid niflumic sau alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în cazul administrării concomitente.

- Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pe parcursul experienței după punerea pe piață a medicamentelor care conțin tolperison au fost reacții de hipersensibilitate. Reacțiile de hipersensibilitate au variat de la reacții ușoare la nivelul pielii la reacții sistemice severe (de exemplu șoc alergic).

Se pare că femeile, pacienții mai în vârstă sau cei tratați concomitent cu alte medicamente (în principal cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene - AINS) prezintă un risc mai mare de a prezenta reacții de hipersensibilitate. De asemenea, pacienții cu antecedente de alergie la medicamente, boli sau afecțiuni alergice (cum sunt: atopia, febra fânului, astmul bronșic, dermatita atopică cu nivele mari ale IgE în ser, urticaria) sau cei care suferă în același timp de infecții virale sunt supuși unui risc mai mare de a prezenta reacție alergică la acest medicament.

**Primele semne ale hipersensibilității sunt: înroșire a feței, erupție trecătoare pe piele, mâncărime severă la nivelul pielii (cu noduli), respirație șuierătoare, respirație dificilă, cu sau fără umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, dificultate la înghițire, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială mică, scădere rapidă a tensiunii arteriale.**

## **VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

### **Insuficiență renală**

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcției rinichilor și a bolii dumneavoastră pe parcursul tratamentului cu tolperisonul deoarece a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la acest grup de pacienți.

### **Insuficiență hepatică**

Controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a funcției ficatului pe parcursul tratamentului cu tolperison deoarece a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse la acest grup de pacienți.

## **VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții care dezvoltă insuficiență renală sau hepatică severe, sau reacții alergice pe perioada tratamentului cu tolperison.

## **VIII. PRESCRIPTORI**

Tratamentul cu tolperisonum trebuie inițiat de către un medic în specialitatea neurologie, medicină fizică și de reabilitare și poate fi continuat și de medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

## **DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvență după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 și 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalență de circa 1% la vârsta de 65 ani și 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 și secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecțios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecința unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior și care, progresând, determină la un moment dat o degenerescență și a celulelor dopaminergice din substanța neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activității motorii de la nivelul ganglionilor bazali.

Boala Parkinson primară este o afecțiune cu evoluție progresivă, care începe cu mulți ani înaintea debutului clinic și care are o evoluție continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult.

Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

### **DIAGNOSTICUL AFECȚIUNII**

DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidențierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu și cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferențial cu alte afecțiuni care pot avea un tablou clinic asemănător (v. Ghidul de diagnostic și tratament al SNR).

Alături de examenul clinic, investigația de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigațiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecțiunile însoțite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puțin un examen CT cerebral.

### **TRATAMENTUL AFECȚIUNII**

În stadiile mai avansate de evoluție, tratamentul este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapă la alta reevaluare și individualizare și este în conformitate cu ghidurile de tratament internaționale, adoptate și de Societatea de Neurologie din România în ghidul național de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar și celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieții zilnice și independența pacientului pentru efectuarea activităților curente.

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienți este apariția complicațiilor medicamentoase induse de medicația 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, crește riscul de apariție a fluctuațiilor motorii și non-motorii precum și a diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii și/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.

Chiar în situația în care pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluție este posibil ca intervalele de "off" să fie lungi și/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

Conform protocolului de tratament, în această situație 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. Indicație terapeutică:**



Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul "on-off") la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

## **II. Criterii de includere în tratament:**

În situația în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de "off", deși pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina).

Apomorfina este recomandată ca soluție terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză ("wearing-off"), pentru răspunsul de tip "delayed-on/no-on", pentru fenomenele de "off" (motorii și non-motorii), pentru fenomenele de "on-off". (Ref. Ghidul de diagnostic și tratament în boala Parkinson al Societății de Neurologie din România)

Pacienții selectați pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome "off" și să-și injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziție o persoană care îi îngrijește, capabilă să efectueze injecția 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 agoniști de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfina să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă efecace și întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfina, trebuie evaluați factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de inițiere a tratamentului, ulterior, în funcție de necesitățile clinice.

## **III. Criterii de excludere a pacienților din tratament**

- pacienții care au contraindicație la apomorfina:
- pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică
- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- tratamentul cu apomorfina HCl nu trebuie administrat la pacienții care prezintă un răspuns "on" la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.
- apomorfina nu trebuie administrat pacienților care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfina sau la orice excipienți ai medicamentului.
- apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

## **IV. Schema de tratament: doze și mod de administrare**

### **Mod de administrare**

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă (**face obiectul unui contract cost-volum**) se administrează pe cale subcutanată prin injecție intermitentă, în bolus.

Apomorfina 5 mg/ml soluție 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 apomorfina HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 - 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau "off" iar pacientul trebuie ținut sub observație timp de 30 minute, în vederea apariției unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obține un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfina HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ținut sub observație timp de alte 30 minute, în vederea apariției unui răspuns adecvat.

Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecții progresive, cu un interval de cel puțin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obține un răspuns motor satisfăcător.

### **Stabilirea tratamentului**

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecție subcutanată la nivelul părții inferioare a abdomenului sau părții externe a coapsei, la primele semne de apariție ale unui episod "off". Modificarea dozei poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfina variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienți, în mod obișnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 - 30 mg, administrată sub formă de 1 - 10 injecții și uneori nu mai puțin de 12 injecții zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfina HCl să nu depășească 100 mg, iar injecțiile administrate separat în bolus nu trebuie să depășească 10 mg.

### **b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă**

Pacienții care au demonstrat un răspuns bun în perioada "on" (fără simptomatologie) în decursul etapei inițiale a tratamentului cu apomorfina, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecții intermitente sau care necesită injecții numeroase și frecvente (mai mult de 10 injecții zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe și/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Selectarea tipului de minipompă și/sau injectomat care trebuie utilizate și stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesitățile particulare ale pacientului.

### **Determinarea dozei prag**

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniția cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfina HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcție de răspunsul individual zilnic. Creșterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depășească 0,5 mg, la intervale de cel puțin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepția cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopții, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranța la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puțin 4 ore pe timpul nopții. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienții să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar și conform indicațiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agoniști de dopamină.

### **Stabilirea tratamentului**

Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfina 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 pacienți, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3-30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfina HCl să nu depășească 100 mg.

## **V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI**

- Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudență la pacienți cu boli renale, pulmonare sau cardiovasculare precum și la persoane predispuse la greață și vărsături. Se recomandă prudență suplimentară în timpul inițierii tratamentului la pacienții vârstnici și/sau debilitați.

- Deoarece administrarea de apomorfina poate provoca hipotensiune arterială, chiar și în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenție la pacienții cu cardiopatie preexistentă sau la pacienții cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele, în special la pacienții cu hipotensiune posturală preexistentă.

- Deoarece administrarea de apomorfina, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudență atunci când se tratează pacienți cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace preexistente grave, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile 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 palpitații, sincopă sau cvasisincopă.

- Pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la hipokaliemie, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.

- Administrarea de apomorfina este asociată cu reacții subcutanate locale. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularități sau indurații.

- La pacienții cărora li s-a administrat apomorfina s-au raportat anemie hemolitică și trombocitopenie. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca și în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.

- Se impune prudență 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. Interacțiunea între clozapină și apomorfina este posibilă; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicațiilor neuropsihice. Chiar și în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potența efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.

- Problemele neuropsihice coexistă la mulți pacienți cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfina. Se impune o atenție specială atunci când se administrează apomorfina la acești pacienți.

- Administrarea de apomorfina a fost asociată cu apariția somnolenței și cu apariția episoadelor de somn cu debut brusc, în special la pacienții cu boală Parkinson. Pacienții trebuie informați asupra acestui lucru și sfătuiți să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfina. Pacienții care au prezentat somnolență și/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 - Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștientizați de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cumpăraturile compulsive, creștere necontrolată a apetitului și consumul compulsiv

de alimente pot apărea la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micșorarea 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 pacienți tratați cu apomorfina. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă în pen multidoză conține bisulfid de sodiu, care poate provoca rareori reacții alergice severe și bronhospasm. Apomorfina Pen 10 mg/ml conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esență "fără sodiu".

#### **VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc și care sunt nevoiți să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor.

#### **VII. PRESCRIPTORI:**

Tratamentul cu apomorfina trebuie inițiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul bolii Parkinson.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 acționează la nivelul sistemului nervos central, probabil printr-o depleție reversibilă a monoaminelor cerebrale.

#### **I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ**

Tratamentul simptomatic al mișcărilor involuntare în boala Huntington.

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

- Vârsta >18 ani
- Pacient cu diagnostic confirmat de boala Huntington care prezintă mișcări involuntare (de tip coreic, atetozic, etc.) care interferează cu calitatea vieții acestuia

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII**

- Pacienții alergici la tetrabenazină
- Pacienții tratați cu rezerpină
- Pacienții tratați cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO)
- Pacienții cu afecțiuni hepatice
- Pacienții diagnosticați cu boală Parkinson
- Pacienții diagnosticați cu depresie
- Pacienții care prezintă ideea de auto-vătămare sau suicide
- Pacientele care alăptează
- Pacienții diagnosticați cu feocromocitom
- Pacienții diagnosticați cu o tumoră dependentă 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), frecvența administrării poate fi

crescută la până la trei doze pe zi și 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 apariția efectelor adverse (sedare, parkinsonism, depresie). Dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare este puțin probabil ca această ameliorare să survină ulterior.

#### **V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI**

Nu se recomandă a se prescrie Tetraabenazina în asociere cu următoarele medicamente: levo-dopa, rezerpină, inhibitori de MAO-B, anumite antidepressive, opioizi, beta-blocante, antihipertensive, hipnotice, neuroleptice.

Se recomandă abținerea de la consumul de alcool pe tot parcursul tratamentului cu tetraabenazină.

Antidepressivele care inhibă CYP2D6 (fluoxetină, paroxetină, terbinafină, moclobemidă, chinidină) pot crește concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ al tetraabenazinei și dozele au nevoie de ajustare adesea.

Tetraabenazina nu trebuie administrată în timpul sarcinii și alăptării.

Este posibil ca tetraabenazina să inducă somnolență la anumiți pacienți și în acest fel să interfereze cu capacitatea de a conduce vehicule și 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 pacienți). Pacienții trebuie urmăriți pentru detectarea apariției efectelor adverse celor mai frecvente, și anume somnolența (mai ales la doze mari), depresia, parkinsonismul.

#### **VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în condiția:

- alergiei la tetraabenazină
- apariției unor reacții adverse semnificative, care interferează cu calitatea vieții pacienților (somnolență, depresie, parkinsonism, etc.).
- dacă după 7 zile de administrare a dozei maxime admise sau tolerate nu apare nicio ameliorare a mișcărilor involuntare

#### **VIII. PRESCRIPTORI**

Tratamentul cu tetraabenazină trebuie inițiat/recomandat/continuat de către un medic din specialitatea neurologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFITORUM + IVACAFITORUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

#### **I. INDICAȚII TERAPEUTICE**

Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an și peste cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE**

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
- Vârsta de 1 an și peste

- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

### III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 1 an
- Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

### IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

**1. Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)**

**2. Pacient necompliant la evaluările periodice**

**3. Renunțarea la tratament din partea pacientului**

**4. Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)**

**5. Creșteri semnificative ale transaminazelor** (de exemplu, pacienții 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 și sunt asociate cu bilirubină ce crește 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 și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

### V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea și tratamentul fibrozei chistice și doar la pacienții cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

| Vârsta                       | Greutatea             | Concentrație                       | Doza (administrare la interval de 12 ore) |              |
|------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
|                              |                       |                                    | Dimineața                                 | Seara        |
| <b>Între 1 și &lt; 2 ani</b> | Între 7 kg și < 9 kg  | Lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg   | 1 plic                                    | 1 plic       |
|                              | Între 9 kg și < 14 kg | Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg | 1 plic                                    | 1 plic       |
|                              | ≥ 14 kg               | Lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg | 1 plic                                    | 1 plic       |
| <b>2 - 5 ani</b>             | < 14 kg               | Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg | 1 plic                                    | 1 plic       |
|                              | ≥ 14 kg               | Lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg | 1 plic                                    | 1 plic       |
| <b>Între 6 și 11 ani</b>     |                       | Lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg | 2 comprimate                              | 2 comprimate |
| <b>12 ani și peste</b>       |                       | Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg | 2 comprimate                              | 2 comprimate |

### **Administrare:**

Medicația trebuie administrată sincron cu alimente având un conținut 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) și consumate în interval de 1 oră de la amestecare. Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei.

Comprimat: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

**Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.**

**Contraindicații** - hipersensibilitate la substanțele active sau excipienți

### **Atenționări și precauții 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 și ar putea să 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 și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții 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 și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

**Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică**

| Afectare hepatică                    | Ajustare doză                              | Doza zilnică totală                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Afectare ușoară (Child-Pugh Class A) | <b><u>Nu necesită ajustarea dozei!</u></b> | <b><u>Pentru pacienții între 1 și &lt; 2 ani</u></b><br>Între 7 kg și < 9 kg lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg<br>Între 9 kg și < 14 kg lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg<br>≥ 14 kg lumacaftor 300 mg/ivacaftor 376 mg<br><b><u>Pentru pacienții între 2 - 5 ani și &lt; 14 kg</u></b><br>Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg<br><b><u>Pentru pacienții între 2 - 5 ani ≥ 14 kg</u></b><br>lumacaftor 300 mg/ivacaftor 376 mg<br><b><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></b><br>400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor<br><b><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></b><br>800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Afectare moderată (Child-Pugh Class B)</p>        | <p><b><u>Pentru pacienții între 1 și &lt; 2 ani</u></b><br/> <b><u>Între 7 kg și &lt; 9 kg</u></b> lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg<br/> <b><u>Între 9 kg și &lt; 14 kg</u></b> lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg<br/> <b><u>≥ 14 kg</u></b><br/> lumacaftor 300 mg/ivacaftor 376 mg<br/> <b><u>Pentru pacienții între 2 - 5 ani și ≥ 14 kg</u></b><br/> 1 plic de Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg dimineța și un plic seara în zile alternative (1 plic la 2 zile)<br/> <b><u>Pentru pacienții între 2 - 5 ani &gt; 14 kg</u></b><br/> 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineța și un plic seara în zile alternative (o dată la 2 zile)<br/> <b><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></b><br/> 2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineța + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)<br/> <b><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></b><br/> 2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineța + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)</p> | <p><b><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></b><br/> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor</p> <p><b><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></b><br/> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor</p>                                                     |
| <p>Afectare hepatică severă (Child-Pugh clasa C)</p> | <p><b><u>Pentru pacienții între 2 - 5 ani și &lt; 14 kg</u></b><br/> 1 plic de Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg dimineța sau mai puțin frecvent Seara nici o doză<br/> <b><u>Pentru pacienții între 2 - 5 ani ≥ 14 kg</u></b><br/> 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineța<br/> Seara nici o doză<br/> <b><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></b><br/> 1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineța + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă<br/> <b><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></b><br/> 1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineța + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></b><br/> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă</p> <p><b><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></b><br/> 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă</p> |

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

#### **Reacții adverse respiratorii**



Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă. Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40 % este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

#### **Efect asupra tensiunii arteriale**

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

#### **Depresie**

Depresia (care include ideeație suicidară și tentativă de suicid) a fost raportată la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, apărând de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, gândurilor suicidare sau schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

**Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase**

| <b>Medicament</b>             | <b>Efect asupra LUM/IVA și respectiv a medicamentului</b> | <b>Recomandare</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| montelukast                   | ↔ LUM, IVA<br>↓ montelukast                               | Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast.                                                                                                                                                                                                                                               |
| fexofenadină                  | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ fexofenadină                        | Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| eritromicină                  | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>↓ eritromicină                          | Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| claritromicină, telitromicină | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>telitromicină ↓<br>claritromicină ↓     | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții 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 inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste |

|                                                                                       |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       |                                                                    | antibiotice.<br>Alternativă = azitromicină.<br>LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| carbamazepină,<br>fenobarbital, fenitoină                                             | ↔ LUM<br>↓ IVA<br>↓ carbamazepină,<br>fenobarbital, fenitoină      | Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| itraconazol,<br>ketoconazol,<br>posaconazol,<br>voriconazol                           | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>↓ itraconazol, ketoconazol<br>↓ posaconazol      | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA.<br>Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice.<br>Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive.<br>LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice |
| fluconazol                                                                            | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>↓ fluconazol                                     | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol.<br>Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ibuprofen                                                                             | ↔ LUM, IVA<br>↓ ibuprofen                                          | Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| rifabutină, rifampicină,<br>rifapentină                                               | ↔ LUM<br>↓ IVA<br>↓ rifabutină<br>↔ rifampicină, rifapentină       | Utilizarea concomitentă nu este recomandată.<br>Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA.<br>Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| midazolam, triazolam                                                                  | ↔ LUM, IVA<br>↓ midazolam, triazolam                               | Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Contraceptive<br>hormonale: etinil<br>estradiol, noretindronă<br>și alți progestogeni | ↓ etinil estradiol,<br>noretindronă și alți<br>progestogeni        | Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ciclosporină,<br>everolimus, sirolimus,<br>tacrolimus                                 | ↔ LUM, IVA<br>↓ ciclosporină, everolimus,<br>sirolimus, tacrolimus | Utilizarea concomitentă nu este recomandată.<br>LUM/IVA reduce eficacitatea acestora.<br>Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                      |                                                      |                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (utilizate după transplantul de organe)                              |                                                      | transplant de organe nu a fost studiată                                                                                                                |
| Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol | ↔ LUM, IVA<br>↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol  | Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține 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<br>↑ sau ↓ digoxină                       | Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit.                           |
| dabigatran                                                           | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ dabigatran                     | Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran                                    |
| Warfarină și derivați                                                | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ warfarină                      | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei                                                                                                 |
| Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină                  | ↔ LUM, IVA<br>↓ citalopram, escitalopram, sertralină | Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.                   |
| bupropionă                                                           | ↔ LUM, IVA<br>↓ bupropionă                           | Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.                      |
| Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison               | ↔ LUM, IVA<br>↓ metilprednisolon, prednison          | Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.       |
| Blocante ale receptorilor H2: ranitidină                             | ↔ LUM, IVA<br>↑ sau ↓ ranitidină                     | Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit.                                                                  |
| Hipoglicemizante orale: repaglinidă                                  | ↔ LUM, IVA<br>↓ repaglinidă                          | Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora.                     |

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

### **Pacienții care primesc inhibitori puternici CYP3A necesită ajustarea dozelor**

Dacă la inițierea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor pacienții primesc deja inhibitori puternici CYP3A se recomandă administrarea astfel:

- Vârsta între 1 și < 2 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate în zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandată normal
- Vârsta 2 - 5 ani 1 plic din doza recomandată funcție de greutate în zile alternative 1 săptămână apoi se administrează doza recomandată normal

- Peste 6 ani: 1 comprimat zilnic din doza recomandată în funcție de vârstă 1 săptămână apoi se vor administra dozele recomandate în mod normal

Dacă pacienții au întrerupt mai mult de 1 săptămână tratamentul cu Lumacaftor/Ivacaftor și primesc în continuare tratament cu inhibitori puternici CYP3A reintroducerea tratamentului cu modulator CFTR se efectuează după aceleași recomandări de mai sus.

## **I. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFITOR/IVACAFITOR**

La **includerea în tratament** cu LUMACAFITOR/IVACAFITOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
- Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)
- Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) (**anexa 3**)

**Monitorizarea pacientului** pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:

- Evaluarea la inițierea tratamentului (**anexa 1**)
- Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului în primul an și apoi anual (**anexa 2**)

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare - (anexa 2).

Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

## **VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durată diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care inițiază tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți.

După inițierea 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 inițiază tratamentul.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

**DOSARUL DE ÎNIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
2. **Consimțământul 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 inițială** - clinică și paraclinică (**anexa 1**)
6. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

## **Anexa 1**

Unitatea Sanitară .....

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor**

|                                                                                                |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Nume                                                                                           |                                        |
| Prenume                                                                                        |                                        |
| Data nașterii<br>ZZ/LL/AAAA                                                                    |                                        |
| Data evaluării<br>ZZ/LL/AAAA                                                                   |                                        |
| Adresa                                                                                         |                                        |
| Asigurat la CAS                                                                                |                                        |
| Telefon, email                                                                                 |                                        |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal                                                           |                                        |
| Diagnostic complet                                                                             |                                        |
| Diagnostic genetic                                                                             |                                        |
| Testul sudorii<br>(valoare/tip de aparat) - opțional                                           |                                        |
| Antecedente personale fiziologice                                                              |                                        |
| Antecedente personale patologice semnificative<br>(afectare pulmonară, digestivă, complicații) |                                        |
| Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice                     |                                        |
| Date paraclinice                                                                               | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Test genetic                                                                                   |                                        |
| TGO                                                                                            |                                        |
| TGP                                                                                            |                                        |
| Bilirubină                                                                                     |                                        |
| Uree serică                                                                                    |                                        |
| Creatinină serică                                                                              |                                        |
| Ecografie hepatică                                                                             |                                        |
| Spirometrie (la vârsta $\geq$ 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 Fișei de inițiere:

## Anexa 2

### Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor Unitatea sanitară .....

Tip evaluare  
[ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ] 12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor: .....

|                                                                                                                  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Nume                                                                                                             |  |
| Prenume                                                                                                          |  |
| Data nașterii (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,<br>Examen clinic general - elemente patologice                                    |  |
| Date paraclinice                                                                                                 |  |
| TGO                                                                                                              |  |
| TGP                                                                                                              |  |
| Bilirubină                                                                                                       |  |
| Uree serică                                                                                                      |  |
| Creatinină serică                                                                                                |  |
| Ecografie hepatică#                                                                                              |  |
| Tensiune arterială                                                                                               |  |
| Spirometrie (la vârsta $\geq$ 6 ani)                                                                             |  |
| Data efectuării                                                                                                  |  |
| FVC                                                                                                              |  |
| FEV1 (la vârsta de peste 6 ani)                                                                                  |  |
| Examen oftalmologic*)                                                                                            |  |
| *) la 12 luni                                                                                                    |  |
| # la 6 luni de la inițierea tratamentului și 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 Lumacaftor/Ivacaftor

Motivele care au dus la întreruperea tratamentului:

Medic curant:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

### Anexa 3

## FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFITOR/IVACAFITOR (ORKAMBI)

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI .....  
pacient/părinte/tutore legal al copilului ..... cu CNP .....  
diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplinește  
criteriile de includere) am fost informat de către ..... privind tratamentul  
medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele substanțe active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) granule este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR. Pentru copiii cu vârsta de 6 ani și peste se administrează Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate. Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

**Reacții adverse mai rar întâlnite:** hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație 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 primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

| Medicament                                                     | Indicație                                   | Da |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----|
| Rifampicină                                                    | tratamentul tuberculozei                    |    |
| Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină                         | inducerea somnului, prevenirea convulsiilor |    |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol, Voriconazol | tratamentul infecțiilor fungice             |    |

|                                                 |                                                                          |  |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|
| Claritromicină Eritromicină                     | tratamentul infecțiilor bacteriene                                       |  |
| Digoxină                                        | tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace                         |  |
| Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale |  |
| Corticoizi doze mari                            | tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate                           |  |
| Warfarină și derivați                           | profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac                       |  |

Aceste medicamente influențează eficiența Orkambi și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică conform recomandărilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost inițiat tratamentul și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient) sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, obligații care mi-au fost comunicate de către medicul curant, acesta are dreptul de a mă exclude (sau a exclude copilul meu) din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

Sunt de acord să respect condițiile 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 și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea 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 poziției nr. 299 cod (A05AA04): DCI ACID  
OBETICHOLICUM<sup>\*)</sup>**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)**

Acidul obeticolic (Ocaliva) este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

**II. Criterii de includere**

Pacienți adulți cu colangită biliară primitivă (ciroză biliară primitivă) cu răspuns inadecvat la UDCA sau care nu tolerează UDCA (conform definițiilor de mai jos).

Diagnosticul CBP stabilit pe existența a cel puțin 2 din 3 criterii:

1. Creșterea cronică și persistentă (>6luni) a fosfatazei alcaline (ALP) la pacienți cu examinare ecografică normală a căilor biliare
2. AMA pozitiv la imunofluorescență cu un titru >1/40 sau AMA-M2 pozitiv sau ANA specifici CBP (gp-210, sp-100) pozitivi
3. Histologie hepatică ce decelează colangita obstructivă nonsupurativă și distrugerea căilor biliare interlobulare

Definiția răspunsului inadecvat la UDCA:

- Pacientul a primit UDCA în doză 13 - 15 mg/kg/zi timp de 12 luni în doză constantă și stabilă și prezintă una din următoarele caracteristici:

- ALP > 1,5 \* valoarea normală
- Bilirubina totală > valoarea normală

Definiția intoleranței la UDCA: existența reacțiilor adverse ce nu permit continuarea UDCA - de exemplu diaree incoercibilă sau neexplicată; prurit sever

**III. Criterii de excludere/contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
2. Obstrucție biliară documentată imagistic
3. Ciroza decompensată (Scor Child-Pugh B sau C) sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de inițierea tratamentului.

**IV. Evaluarea preterapeutică**

Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie evaluat și cunoscut stadiul bolii hepatice.

În acest sens pacienții trebuie să efectueze:

1. Teste de evaluare a fibrozei hepatice (una din metodele):
  - Puncție biopsie hepatică
  - Elastografie hepatică (evaluată prin orice tip de elastografie: tranzitorie, pSWE, 2D-SWE)
2. Ecografie abdominală (pentru diagnosticul diferențial colestaza intra vs extrahepatică)
3. Testarea serologică
  - AMA sau ANA specific CBP (marginii perinucleare, puncta nucleare, centromere) (prin imunofluorescență >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 și 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 și eventuala co-existență a unor afecțiuni hepatice asociate care ar putea influența răspunsul terapeutic - overlap cu hepatită autoimună sau colangită sclerozantă primitivă, infecții virale B/C, boala Wilson, hemocromatoza, boala alcoolică hepatică, deficit de alpha 1 antitripsina.

Tratamentul cu acid obeticolic nu trebuie inițiat dacă pacientul are ciroză decompensată sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de începerea tratamentului.

## **V. Doze și mod de administrare**

### Doze

Doza inițială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau bilirubinei totale și care tolerează acidul obeticolic se efectuează creșterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi.

Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticolic.

### Gestionarea și ajustarea dozei în caz de prurit sever

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice.

Pentru pacienți care prezintă intoleranță 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 pacienți care nu tolerează 5 mg o dată pe zi

- 5 mg o dată pe zi, pentru pacienți 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 obține răspunsul optim.

### Co-administrarea de rășini care leagă acizii biliari

Pentru pacienții care iau rășini care leagă acizii biliari (de exemplu colestiramina), se va administra acid obeticolic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau de la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Reacții adverse hepatotoxice

S-au observat creșteri de alanin aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST) la pacienții care iau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice și simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar și în prima lună de tratament. Reacțiile 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 piață, au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică gravă și deces în cazul unei frecvențe mai mari de administrare a acidului obeticolic decât cea recomandată în cazul pacienților cu scădere moderată sau severă a funcției hepatice.

După inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie monitorizați pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator și clinice **și se oprește definitiv tratamentul cu acid obeticolic la pacienții care prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.**

#### **Pruritul**

Cel mai frecvent și relevant clinic efect advers asociat cu administrarea OCA este pruritul, a cărui frecvență și severitate depinde de doza de OCA.

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acizii biliari (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenței dozelor și/sau întreruperea temporară a dozelor cu reluarea dozei de 5 mg și ulterior creșterea la 10 mg sugerând că apare acomodarea pruritului cu titrarea progresivă a dozei.

### **VI. Perioada de administrare și monitorizarea tratamentului**

Tratament cronic.

Tratamentul necesită monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor - la 3 luni pacienții cu ciroză hepatică clasa Child Pugh A, la 6 luni pacienții cu F0-F3 și apoi anual.

Pacienții cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidențiază agravarea funcției hepatice și/sau progresia la ciroză sau cei cu ciroza hepatică clasa Child Pugh B/C trebuie monitorizați mai atent la o lună de la inițierea terapiei cu OCA timp de 3 luni, apoi la fiecare 3 luni.

### **VII. Întreruperea tratamentului**

Se oprește tratamentul la pacienții cu CBP și cu ciroza decompensată cărora li se administrează în prezent acid obeticolic.

Se oprește definitiv tratamentul la pacienții care, după inițierea tratamentului, prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.

### **VII. Prescriptori**

1. Inițierea se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie.
2. Continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie și medicină internă.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 300, cod (A10AE56): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### **I. Indicație terapeutică:**

Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulți, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului 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 și/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 adulți, necontrolați sub terapia anterioară pentru a îmbunătăți controlul glicemic, pacienți cărora:

- li s-a administrat anterior medicație antidiabetică orală;

- li s-a administrat anterior insulină și/sau agonist de receptor de GLP1, sub formă de injecții separate sau în combinație fixă, cu sau fără antidiabetice orale.

### **III. Tratament**

Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecție subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 și 50 de trepte de doză, în pași de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg).

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutid este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec. Se administrează subcutanat, respectând același moment al zilei.

#### **a) Doza inițială**

La pacienții aflați pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se inițiază și se titrează ținând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități (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 tratați cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 și analog de GLP1 atunci când se inițiază tratamentul cu Combinația Insulina Degludec + Liraglutidum.

Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

#### **b) La pacienții aflați 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 inițierea administrării de Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

- Tratamentul cu o altă insulină bazală trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg).

- Doza inițială de Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru liraglutid de 0,6 mg.

#### **c) La pacienții aflați pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice**

- Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree

- Tratamentul cu agonști de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agonști de receptor GLP-1, doza inițială de Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acțiune (de exemplu o doză pe săptămână), acțiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie inițiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar fi trebuit să fie administrată.

### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

### Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinăția Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experiența terapeutică cu Combinății Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienții cu vârsta > 75 ani este limitată.

### Insuficiență renală

Combinăția Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea liraglutid. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, care utilizează Combinății Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de Combinăție Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh > 9).

### Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinăția Insulinum Degludec + Liraglutidum.

### Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinăției Insulinum Degludec + Liraglutidum.

### Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinăția Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinăție Insulinum Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinăție Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

### Pancreatită acută

Utilizarea agonistilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă,

persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

#### Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienți.

#### Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutid, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă.

#### Deshidratare

Pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

#### Reacții la nivelul locului de injectare

Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei.

#### Pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

### **VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinației Insulinum Degludec + Liraglutidum va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

### **I. Indicație terapeutică:**

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani.

### **II. Criterii de includere/excludere în tratamentul specific**

#### **1. Criterii de includere în tratament**

- Pacienți cu orice formă de diabet zaharat, cu vârsta peste 2 ani, la care este necesară inițierea tratamentului cu insulina sau schimbarea schemei anterioare de insulină în vederea obținerii controlului glicemic.

## 2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## III. Tratament

Combinăția **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este un produs pe bază de insulină solubilă, format din insulină degludec bazală și insulină aspart, prandială, cu acțiune rapidă. 1 ml de soluție conține insulină degludec/insulină aspart\* 100 unități în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec și 1,05 mg insulină aspart).

Potența Combinăției **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este exprimată în unități. O (1) unitate din această insulină corespunde la 1 unitate internațională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin, 1 unitate de insulină detemir sau 1 unitate de insulină aspart bifazică.

Combinăția **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie administrată în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul în care pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

### Pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Combinăția **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinație cu medicamente antidiabetice orale, precum și în combinație cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Combinăția **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 pacienților și se administrează împreună cu mesele principale.

### Pacienții cu diabet zaharat de tip 1

Combinăția **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.

### Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei

Combinăția **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** permite flexibilitate în ceea ce privește ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).

### a) Doza inițială

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Doza totală zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinăția **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 10 unități la mese, urmate de ajustări individuale ale dozei.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Doza zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinăția **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 combinație cu insulină cu acțiune scurtă/rapidă la mesele rămase, urmate de ajustări individuale ale dozei.

### b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare.

Trebuie ajustate dozele și momentul administrării insulinelor asociate cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune sau alte tratamente antidiabetice concomitente.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată administrată o dată pe zi, pot trece, la administrarea de Combinație **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată, administrată de mai multe ori pe zi, pot trece, la tratamentul cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, cu administrare o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienții care trec de la tratamentul cu insulină bazală/bolus la tratamentul cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie să-și ajusteze doza în funcție de necesitățile individuale. În general, pacienții încep tratamentul cu același număr de unități folosit pentru insulina bazală.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60 - 70% din necesarul total zilnic de insulină, în combinație cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă administrate la celelalte mese, urmată de ajustări individuale ale dozei.

#### **V. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

##### Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizat la vârstnici.

Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

##### Insuficiență renală și hepatică

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale

##### Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea Combinației **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** la copii cu vârsta sub 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcție de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie utilizată cu precauție 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 experiență clinică adecvată în ceea ce privește utilizarea Combinației **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** la femeile gravide.

##### Alăptarea

Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea Combinației (**Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**) în perioada de alăptare.

##### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**.



Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinație Insulinum Degludec + Insulinum Aspart este mai mare decât este necesar. Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart poate fi asociată cu o incidență mai mare a hipoglicemiei severe comparativ cu schema bazal-bolus la copii și adolescenți, în special la copiii cu vârste între 2 și 5 ani. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

#### Hiperglicemie

Folosirea unor doze inadecvate și/sau întreruperea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la pacienții care necesită administrarea de insulină pot cauza hiperglicemie și, potențial, cetoacidoză diabetică. Afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot conduce la hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.

#### Reacții la nivelul locului de injectare.

La pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart au apărut reacții la nivelul locului de administrare (incluzând hematom la locul de injectare, durere, hemoragie, eritem, noduli, umflătură, decolorare, prurit, căldură locală și tumefiere la nivelul locului de administrare).

De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.

#### **VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### **I. Indicația terapeutică**

Combinatia Empagliflozinum + Metforminum (5 mg/1000 mg și 12,5 mg/1000 mg) este indicată în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic la pacienți controlați insuficient cu terapiile anterioare, inclusiv cu insulină.

## **II. Criterii de includere/excludere**

### **1. Criterii de includere în tratament**

- pacienți controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienți controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente;
- pacienți cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

### **2. Criterii de excludere**

- pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- insuficiență renală severă (RFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

## **III. Tratament**

### Mod de administrare

Combinatia Empagliflozinum + Metforminum trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic sau dieta hipocalorică cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei.

### Doze

#### a) Adulți cu funcție renală normală (RFG $\geq 90$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

#### b) La pacienți controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de combinația Empagliflozinum + Metforminum trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg. Când combinația Empagliflozinum + Metforminum este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

#### c) Pentru pacienții care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin și metformină

Pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la terapia combinată Empagliflozinum + Metforminum

trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcția 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 pacienții care prezintă RFG<sub>e</sub> sub 60 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>. Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice.

Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală

| <b>RFG<sub>e</sub><br/>[ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]<br/>sau ClCr [ml/minut]</b> | <b>Metformină</b>                                                                                                        | <b>Empagliflozin</b>                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 60                                                                           | Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale. | Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg. |
| 45 până la < 60                                                                | Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.                            | Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. <sup>a</sup> Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.                                       |
| 30 până la < 45                                                                | Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.                            | Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. <sup>a</sup> Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.a                                      |
| < 30                                                                           | Metformina este contraindicată.                                                                                          | Empagliflozin nu este recomandat.                                                                                                                                   |

<sup>a</sup> pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

RFG<sub>e</sub> trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția 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 funcției renale.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Empagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

#### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Acidoză lactică

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

### Cetoacidoză diabetică(CAD)

Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome specifice CAD, indiferent de concentrația glucozei în sânge. La pacienții la care se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

### Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor.

Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

### Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei/combinației cu metformina trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică cu substanțe de contrast iodate sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Funcția cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, combinația Empagliflozinum + Metforminum poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și funcției renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină.

### Risc de depleție volemică

Se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv (mai ales cu diuretice de ansă) și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează , combinația Empagliflozinum + Metforminum și prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu combinația Empagliflozinum + Metforminum .

### Infecții ale căilor urinare

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții 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 combinației Empagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

### Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei; la pacienții vârstnici combinația Empagliflozinum + Metforminum trebuie utilizată cu precauție.

### Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea combinației Empagliflozinum + Metforminum.

#### Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației Empagliflozinum + Metforminum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Empagliflozinum + Metforminum va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

### **I. Indicația terapeutică**

Combinația Ertugliflozin + Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg**) este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat.

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg**) este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.
- la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate

### **II. Criterii de includere/excludere**

#### **1. Criterii de includere în tratament**

• La adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat

#### **2. Criterii de excludere**

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 1
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Boala cronică de rinichi (RFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dializă
- Afecțiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecție severă, șoc
- Pancreatită acută
- Insuficiență hepatică severă
- Sarcină, alăptare
- Copii, adolescenți

### III. Tratament

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului combinației ertugliflozin cu sitagliptin este de 5 mg / 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută pentru combinația ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg, o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar. La inițierea combinației ertugliflozin cu sitagliptin se va întrerupe administrarea separată a ertugliflozinei și/sau a sitagliptinei.

La pacienții cu depleție volemică se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu combinația ertugliflozin+sitagliptin.

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze din combinația ertugliflozin+sitagliptin în aceeași zi.

#### Mod de administrare

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin trebuie administrată oral o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente, indiferent de concentrația recomandată.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții produsului.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Combinației **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** și alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Combinația **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

#### Hipotensiune arterială/Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Este posibil ca după inițierea tratamentului cu Combinația **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFG<sub>e</sub> sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația **Ertugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor. În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic.

#### Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai cotransportorului 2 pentru sodiu-glucoză, incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale. Nu se cunoaște 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 greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei. La pacienții cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** trebuie întrerupt imediat.

Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului. Pacienții care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți (DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool.

Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți. Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

#### Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor.

Tratamentul poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

#### Amputații la nivelul membrelor inferioare.

În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienții cu diabet zaharat să fie sfătuiți cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

#### Insuficiență renală

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 45 ml/min. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFGe sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau persistenței ClCr sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacității.

#### Infecții genitale micotice

Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice. În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și pacienții de sex masculin necircumciși au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice. Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

#### Infecții ale tractului urinar

Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții 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 viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație 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 și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacții de hipersensibilitate: anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

#### Pemfigoid bulos

În cazul în care este suspectată apariția acestuia, administrarea trebuie întreruptă.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți 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 eficacității terapeutice**

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

Monitorizarea funcției renale este recomandată după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația Ertugliflozinum + Sitagliptinum și periodic pe parcursul tratamentului
- Mai frecvent la pacienții cu valori ale RFG<sub>e</sub> sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 60 ml/min.

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinația **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 304 cod (A16AX09): DCI GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum)**

RAVICTI este indicat pentru utilizarea ca terapie adjuvantă pentru abordarea terapeutică cronică a pacienților 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) și sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază, care nu pot fi controlate doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor. RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, în unele cazuri, administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine).

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere în tratament**

Pacienți cu tulburări ale ciclului ureei (TCU) atât primara (boala congenitală de metabolism) cât și secundară altei afecțiuni hepatice.

#### Prezentare clinică

**Nou-născuți:** letargie, vărsături, lipsă de dorință de a mânca lapte matern sau alte alimente bogate în proteine

**Simptome de encefalopatie:** iritabilitate, stupoare, halucinații, iluzii și comă, patologie psihiatrică, sindrom Reye (înalt sugestiv pentru boala congenitală de metabolism).

**Simptome de criză hiperamoniemică:** tremor, convulsii, comă.

#### **Funcție neurologică/cognitivă afectată**

#### Teste diagnostice de laborator

Amoniac, pH și CO<sub>2</sub>, gaura anionica, glucoză, probe hepatice, cromatografie de aminoacizi în plasma, acid orotic: amoniac ridicat alături de o glutamina crescută sugerează puternic un UCD.

#### Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial este esențial 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 afecțiune este controlată doar prin regim alimentar hipoproteic și/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 experiență în abordarea terapeutică a tulburărilor ciclului ureei.

#### Doze

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, uneori, cu administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine), în funcție de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine alimentare necesar.

Este posibil ca terapia cu RAVICTI să fie necesară pe tot parcursul vieții, cu excepția cazului în care se optează pentru transplant hepatic ortotopic.

#### Adulți, adolescenți și copii

Doza recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat acid fenilbutiric și pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu sau de la injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la terapia cu RAVICTI este diferită.

Doza zilnică totală recomandată pentru RAVICTI se bazează pe aria suprafeței corporale și variază de la 4,5 ml/m<sup>2</sup> și zi până la 11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi (5,3 g/m<sup>2</sup> și zi până la 12,4 g/m<sup>2</sup> și zi) și trebuie să țină cont de următoarele:

Doza zilnică totală trebuie fracționată în prize egale și administrată la fiecare masă (de exemplu de trei până la șase ori pe zi). Fiecare doză trebuie rotunjită până la cea mai apropiată valoare de 0,1 ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și de 0,5 ml pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Doza inițială recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat fenilbutirat

- 8,5 ml/m<sup>2</sup> și zi (9,4 g/m<sup>2</sup> și zi) la pacienții cu aria suprafeței corporale (ASC) < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup> și zi (8 g/m<sup>2</sup> și zi) la pacienții cu ASC ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

Doza inițială pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI

Pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI trebuie să utilizeze doza de RAVICTI care conține aceeași 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 inițială la pacienții care trec de la administrarea de injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI

După ce au fost stabiliizați cu administrare controlată de amoniac, pacienților 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<sup>2</sup> și zi), cu determinarea concentrațiilor plasmatice de amoniac pentru ghidarea administrărilor ulterioare.

Schema de administrare zilnică recomandată de 8,5 ml/m<sup>2</sup> și zi - 11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi în decursul unei perioade de până la 24 ore pentru pacienții stabiliizați, fără hiperamoniemie ulterioară, este următoarea:

- Pasul 1: 100% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 50% din doza de RAVICTI timp de 4 - 8 ore;
- Pasul 2: 50% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 100% din doza de RAVICTI timp de 4 - 8 ore;
- Pasul 3: administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu este oprită și se continuă cu doza integrală de RAVICTI, în conformitate cu schema de administrare, timp de 4 - 8 ore.

Ajustarea dozei și monitorizarea la adulți, adolescenți și copii

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și 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 inițială 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 și excretată sub formă de fenilacetilglutamină (PAGN).

Ajustarea în funcție de concentrația plasmatică de amoniac

Doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată, astfel încât să determine o valoare a concentrației plasmatice de amoniac în condiții de repaus alimentar mai mică decât jumătate din limita superioară a valorilor normale (LSN) la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. La sugari și

copiii mici (în general, cu vârsta sub 6 ani), în cazul cărora valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este dificil de stabilit din cauza meselor frecvente, prima valoare a amoniacului măsurată dimineața trebuie să se mențină sub LSN.

#### Ajustarea în funcție de fenilacetilglutamina urinară

Măsurătorile U-PAGN pot fi utilizate cu scop orientativ în ajustarea dozelor de fenilbutirat de glicerină și pentru a evalua complianța. 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 excreția U-PAGN este insuficientă pentru a acoperi aportul zilnic de proteine alimentare, iar valoarea concentrației plasmatice a amoniacului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât jumătate din LSN recomandată, doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată prin creștere. În ajustarea dozei trebuie să se țină cont de cantitatea de proteine alimentare care nu a fost acoperită, așa cum este indicat de valoarea U-PAGN la 24 de ore și de doza de fenilbutirat de glicerină estimată necesară per gram de proteine alimentare ingerate.

Valorile punctuale ale concentrației U-PAGN mai mici decât valorile următoare pot indica administrarea incorectă a medicamentului și/sau lipsa de complianță:

- 9000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani
- 7000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta > 2 ani, cu aria suprafeței corporale ≤ 1,3
- 5000 micrograme (μg)/ml pentru pacienții cu vârsta > 2 ani, cu aria suprafeței corporale > 1,3

Dacă valorile punctuale ale concentrației U-PAGN scad sub aceste valori, se recomandă evaluarea complianței la tratament și/sau monitorizarea eficacității administrării medicamentului (de exemplu prin sonda de alimentație) luându-se în considerare creșterea dozei de fenilbutirat de glicerină la pacienții complianți, cu scopul de a obține controlul optim al amoniacului (valori în condiții de repaus alimentar în limite normale pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și sub jumătate din LSN pentru pacienții de vârste mai mari).

#### Ajustarea în funcție de valorile concentrațiilor plasmatice ale fenilacetatului și fenilacetilglutaminei

Simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie, în absența valorilor crescute ale amoniacului sau a bolilor intercurrente pot fi semne ale toxicității acidului fenilacetic (PAA). Prin urmare, măsurarea valorilor plasmatice ale PAA și PAGN poate avea rol orientativ în stabilirea dozei. S-a observat că raportul dintre concentrația plasmatică a PAA, respectiv a PAGN (ambele măsurate în μg/ml) este în general subunitar (mai mic decât 1) la pacienții fără acumulare de PAA. La pacienții în cazul cărora raportul dintre PAA și PAGN depășește 2,5, creșterea suplimentară a dozei de fenilbutirat de glicerină poate să nu mătureze formarea de PAGN, chiar dacă cresc concentrațiile plasmatice ale PAA, din cauza saturării reacției de conjugare. În astfel de cazuri, creșterea frecvenței administrării dozei poate determina o valoare mai scăzută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA:PAGN mai mic.

Valorile amoniacului trebuie monitorizate cu atenție atunci când se modifică doza de fenilbutirat de glicerină.

#### Deficitul de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2)

Siguranța și eficacitatea RAVICTI pentru tratamentul pacienților cu deficit de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2) nu au fost stabilite.

#### Copii și adolescenți

Dozele sunt similare pentru pacienții adulți și pentru pacienții copii și adolescenți.

#### Doză omisă

Orice doză care nu a fost luată trebuie omisă și trebuie să se continue cu administrarea planificată a dozelor dacă următoarea doză programată este în decurs de 2 ore pentru adulți și în decurs de 30 minute pentru copii. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Studiile clinice cu RAVICTI nu au inclus un număr de subiecți cu vârsta  $\geq 65$  ani suficient pentru a determina dacă aceștia răspund în mod diferit față de subiecții mai tineri. În general, se impune precauție 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 frecvența mai mare a insuficienței hepatice, renale sau cardiace și a comorbidităților sau a altor tratamente medicamentoase concomitente.

##### Insuficiența hepatică

Deoarece conversia PAA în PAGN are loc în ficat, pacienții cu insuficiență hepatică severă pot avea o capacitate de conversie limitată, o valoare crescută a concentrației plasmatice a PAA și un raport PAA plasmatic: PAGN mai mare. Prin urmare, doza pentru pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să se situeze la nivelul inferior al intervalului de doze recomandate ( $4,5 \text{ ml/m}^2$  și zi) și trebuie menținută 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 capacității de conversie a PAA în PAGN și necesitatea ca doza să fie redusă și/sau frecvența administrării dozelor să crească. Raportul concentrațiilor plasmatice PAA: PAGN poate fi util în monitorizarea dozelor.

##### Insuficiența renală

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei și insuficiență renală; nu se cunoaște siguranța fenilbutiratului de glicerină la pacienții cu insuficiență renală. RAVICTI trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. De preferință, la acești pacienți tratamentul trebuie inițiat și menținut cu doza minimă necesară pentru a controla amoniemia.

##### Mod de administrare

Administrare orală sau gastrointestinală.

RAVICTI trebuie luat cu alimente și administrat direct în gură folosind o seringă pentru administrare orală. Medicamentul nu trebuie adăugat și 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 și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei ( $25^\circ\text{C}$ ). Medicamentul poate fi amestecat cu preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree și Citrulline) și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei ( $25^\circ\text{C}$ ) sau în decurs de maximum 24 de ore dacă este păstrat în frigider.

Pacienții trebuie informați 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 pacienții 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  $0,5 \text{ ml}$  sau mai mici prin sondă nazogastrică, sondă de gastrostomă sau sondă nazojunală, dat fiind gradul scăzut de recuperare a substanței active la în cazul utilizării acestei scheme terapeutice.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Chiar și în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, este posibil ca la un număr de pacienți să apară hiperamoniemia acută, inclusiv encefalopatia hiperamoniemică.

##### Absorbția scăzută a fenilbutiratului în caz de insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală

Enzimele pancreasului exocrin hidrolizează fenilbutiratul de glicerină în intestinul subțire, separând fracțiunea activă, fenilbutiratul, de glicerină. Acest proces permite ca fenilbutiratul să fie absorbit în circulație. Cantitatea scăzută de enzime pancreatice, absența acestora sau bolile intestinale care determină malabsorbția lipidelor pot duce la un grad redus sau spre zero de digerare a fenilbutiratului de glicerină și/sau de absorbție a fenilbutiratului și la controlul redus al valorilor amoniemiei. Valorile amoniemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală.

##### Neurotoxicitate

Manifestări clinice reversibile care indicau neurotoxicitate (de exemplu greață, vărsături, somnolență) au fost raportate în asociere cu valori ale fenilacetatului cuprinse între 499 și 1285 µg/ml la pacienții cu neoplasm cărora li s-a administrat PAA intravenos. Cu toate că acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, trebuie suspectate valori crescute ale PAA la pacienții (în mod special la copiii cu vârsta < 2 luni) cu somnolență, confuzie, greață și letargie inexplicabile, dar cu valori ale amoniemiei normale sau scăzute.

Dacă simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie sunt prezente în absența unor valori crescute ale amoniemiei sau a altor boli intercurrente, se va măsura valoarea concentrației plasmatice a PAA și a raportului PAA: PAGN și trebuie să se ia în considerare scăderea dozei de fenilbutirat de glicerină sau creșterea frecvenței administrării dozelor dacă valoarea PAA depășește 500 µg/l, iar raportul concentrațiilor plasmatice ale PAA: PAGN depășește 2,5.

Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze amoniemia

##### Corticosteroizi

Utilizarea corticosteroizilor poate duce la descompunerea proteinelor din corp și poate crește concentrația plasmatică de amoniac. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când se utilizează concomitent corticosteroizi și fenilbutirat de glicerină.

##### Acid valproic și haloperidol

Hiperamoniemia poate fi indusă de acidul valproic și de haloperidol. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când este necesară utilizarea acidului valproic sau a haloperidolului la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei.

##### Probenecid

Probenecidul poate inhiba excreția pe cale renală a metaboliților fenilbutiratului de glicerină, inclusiv a PAGN.

##### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

##### Sarcina

RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de profilul aminoacidic, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Pot fi necesare suplimente cu aminoacizi pentru a menține valorile normale ale aminoacizilor esențiali și ale aminoacizilor cu catenă ramificată. Ajustările suplimentare se pot baza pe monitorizarea valorilor amoniemiei, glutaminei, U- PAGN și/sau PAA și PAGN plasmatic, precum și ale raportului PAA plasmatic:PAGN.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Reacții adverse severe
- Post transplant de ficat ortotopic
- Lipsa beneficiului terapeutic
- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

#### **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitățile: pediatrie, genetica medicală, neurologie pediatrică, neonatologie, gastroenterologie, medicina internă, neurologie, anestezie terapie intensivă, endocrinologie, boli infecțioase, hematologie.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> 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 aceleiași familii.

Cauza este deficiența unor enzime specifice cu funcție în biosinteză hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici - acidul aminolevulinic (AAL) și porfobilinogenul (PBG), acumulare responsabilă de manifestările clinice și modificările histologice.

O cantitate prea mare de AAL și PBG poate leza nervii și poate provoca crize grave de durere, greață, slăbiciune musculară și modificări ale funcției mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri și greață. Complicațiile pe termen lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice și boli hepatice.

Când intervin factori suplimentari, precum creșterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activității enzimatică, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Hem-ul este o componentă esențială a proteinelor care conțin fier numite hemoproteine, inclusiv hemoglobina.

Exista 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA) care necesită confirmare genetică:

- Porfirie Acută Intermitentă (PAI)
- Coproporfirie Ereditară (CPE)
- Porfirie Varietă (PV)
- Deficiența de AAL-D (Acid δ- AminoLevulinic Dehidrază)

**I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost - volum) GIVOSIRAN** este indicat pentru tratamentul porfiriei hepatice acute (PHA) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

#### **II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu Givosiran**

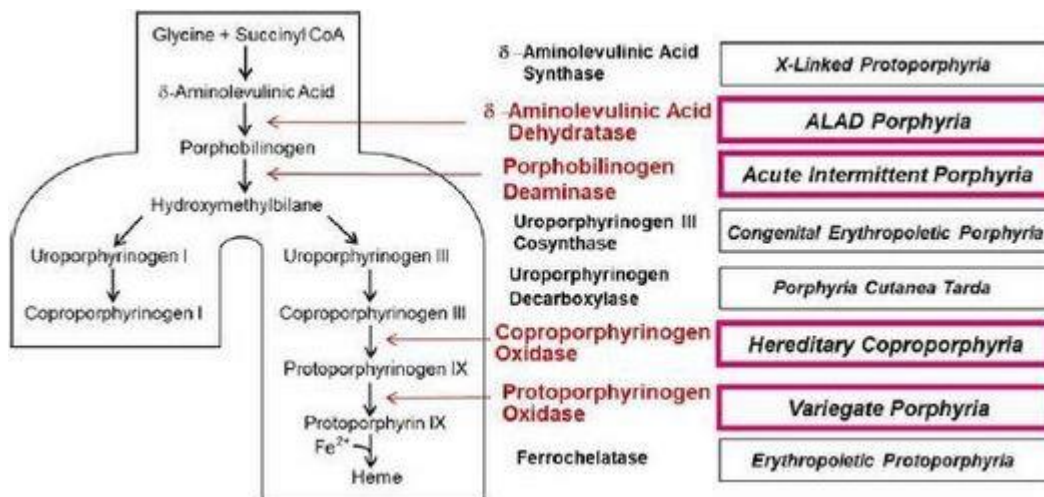
##### **II.1. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnostic genetic confirmat de Porfirie hepatică acută.

**Porfirie acută intermitentă (PAI)**, cea mai frecventă porfirie acută, rezultă din mutația 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) și Porfirie variegata (PV)** rezultă din mutația enzimei a șasea și a șaptea din cale [coproporfirinogen oxidazei (CPOX) și respectiv **protoporfirinogen oxidazei (PPOX)**]. Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPE și PV- se crede că inhibă PBGD, crescând astfel AAL și PBG și provocând simptome neurologice. Acești porfirinogeni (adică porfirinogeni reduși) se oxidează și la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante și pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creșterile AAL și PBG pot fi mai puțin proeminente în CPE și PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPE și PV pot fi severe și pot pune viața în pericol.

**Porfirie prin deficiența de AAL dehidrază (acid  $\delta$ - aminolevulinic dehidrază)** se datorează mutației AALD, a doua enzimă din cale și este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creșteri marcate ale AAL urinară și ale coproporfirinei III și ale protoporfirinei eritrocitare libere.



## Tablou clinic

Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii: **porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice și porfiriile cutanate**, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea.

**Porfirie acută intermitentă, porfirie variegata și coproporfiria ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale.** Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenței unui deficit enzimatic care este amplificat de acțiunea unor factori dobândiți (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool și anumite medicamente) și se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greață, vărsături și constipație, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecința 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 și poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitația, confuzia ori halucinațiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.

**Două dintre porfiriile acute prezintă și fotosensibilitate: coproporfiria ereditară și 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 interferență, 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 concentrațiilor plasmatice ale acid aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor și ai altor manifestări cronice ale PHA.

**În ceea ce privește tratamentul, trebuie subliniată importanța profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecțiune.**

### **Doze**

**Doza recomandată de GIVOSIRAN este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecție subcutanată.** Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.

Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

- Greutatea corporală a pacientului (kg)  $\times$  doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.
- Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrația flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.
- În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată o dată pe lună.
- **Datele observate și 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 și o fluctuație 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.**
- Concentrațiile plasmatice ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activității farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca țintă terapeutică ficatul, concentrațiile plasmatice scad rapid datorită absorbției la nivel hepatic. **În ficat, givosiranul prezintă o perioadă de înjumătățire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menține 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 reacții adverse**

La pacienții cu creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei și care prezintă o îmbunătățire ulterioară a concentrațiilor 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 soluție gata de utilizare, într-un flacon destinat unei singure utilizări.

- Volumul necesar de GIVOSIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție 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 injecții (doza lunară totală împărțită în mod egal între seringi, cu fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injectare din cauza volumului injecției.
- Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injectare includ coapsa sau partea superioară a brațului.
- Pentru injecții sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injectare.
- Acest medicament nu trebuie administrat în țesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

#### **Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță conform cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil pe site-ul EMA.

#### **Perioada de tratament**

Tratament cronic.

Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Grupe speciale de pacienți**

##### **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta > 65 ani

##### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $\leq 1 \times$  limita superioară a valorilor normale (LSN) și concentrație plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST)  $> 1 \times$  LSN sau bilirubinemie  $> 1 \times$  LSN până la  $1,5 \times$  LSN). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

##### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFR]  $\geq 15$  până la  $< 90$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup>). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați

##### **Copii și adolescenți**

**Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta  $\geq 12$  până la  $< 18$  ani.**

Siguranța și eficacitatea GIVOSIRAN la copii cu vârsta  $< 12$  ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

##### **Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

## **Sarcina**

Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, în prezența toxicității materne.

**Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ținându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie și riscurile potențiale pentru făt.**

## **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/ sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția givosiranului în lapte. **Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu givosiran având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.**

## **Fertilitatea**

Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat niciun impact asupra fertilității masculine sau feminine.

## **Genotoxicitate/carcinogenitate**

Givosiranul nu a prezentat un potențial genotoxic in vitro și in vivo.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

În monitorizarea tratamentului cu GIVOSIRAN se urmărește obținerea controlului biochimic pentru **acidul delta-aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG)**, în cadrul contextului ameliorării/reducerii intensității tabloului clinic al bolii. Se recomandă **evaluarea INIȚIALĂ după primele 3 luni de tratament urmată de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.**

- În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată a GIVOSIRAN o dată pe lună.

Trebuie efectuate teste ale **funcției hepatice** înainte de începerea tratamentului. **Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament** și după cum se indică clinic ulterior.

## **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- **Lipsa de răspuns clinic și biochimic (AAL și PBG) la tratament**
- **Hipersensibilitate severă** (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Reacție anafilactică: În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronșic alergic și atopie. Semnele și simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit un tratament medical adecvat.

## **• Toxicitate semnificativă:**

**Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor:** S-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienții tratați cu givosiran. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 și 5 luni după începerea tratamentului. **Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic.** După întreruperea terapiei, în cazul îmbunătățirii ulterioare a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg.

Există date limitate privind eficacitatea și siguranța dozei mai mici, în special la pacienții care au prezentat anterior creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creșterea secvențială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.

**Efecte asupra funcției renale:** În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creșteri ale creatininemiei și scăderi ale GFR. În studiul controlat cu placebo, creșterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de 6,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,07 mg/dl) și a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condițiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg. Progresia insuficienței renale a fost observată la unii pacienți cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale în timpul tratamentului.

### **Prescriptori**

Medicii din specialitățile hematologie, gastroenterologie, medicina internă, neurologie, cardiologie, dermatologie, genetica medicală, și pediatrie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)**

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice și care :

- au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau
- au fost tratați anterior în mod excesiv

### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- pacienți cu AAS care prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7

### **IV. Tratament**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

#### **1. Mod de administrare:**

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenți (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc)

#### **2. Monitorizare și Doze:**

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi
- Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și 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-țintă a trombocitelor de  $\geq 50,000/\mu\text{l}$ .
- La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 150 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform tabelului.

| Număr de trombocite                                          | Ajustarea dozei sau răspuns                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 50000/ $\mu\text{l}$ după minimum 2 săptămâni de tratament | Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi.<br><br>La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg.           |
| $\geq 50000/\mu\text{l}$ la $\leq 150000/\mu\text{l}$        | Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.                                                                                                                |
| >150000/ $\mu\text{l}$ la $\leq 250000/\mu\text{l}$          | Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.                                                                |
| > 250000/ $\mu\text{l}$                                      | Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână.<br><br>Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq 100000/\mu\text{l}$ , se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg. |

- La pacienții care obțin un **răspuns pe trei linii** (leucocite, hematii și trombocite), inclusiv independența 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 și valorile hemoleucogramei monitorizate.
- Dacă numărul de trombocite scade la < 30000/ $\mu\text{l}$ , hemoglobina scade la < 9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficientă anterioară.

#### **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține 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 ( $\geq 3$  ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3$  x față de valorile inițiale, sau  $> 5$  x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive sau
- persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
- însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
- însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Necomplianța pacientului.

#### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

- În cazul pacienților adulți originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi • Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracționare. 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 inițial al acestora.

- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

#### **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog."

**19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 306 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT cu următorul cuprins:**

**"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT**

#### **I. Indicația terapeutică**

Anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu anemie asociată  $\beta$ -talasemiei, care necesită transfuzii de eritrocite (RBC)

#### **III. Criterii de excludere**

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

#### **IV. Tratament**

##### **Doze:**

**Doza inițială** recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după  $\geq 2$  doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială 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 inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

#### **Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu  $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este  $\geq 11,5$  g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este  $\leq 11,0$  g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb ( $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența 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.

Reducerea dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

| <b>Doza curentă</b> | <b>Reducerea dozei</b> |
|---------------------|------------------------|
| 1,25 mg/kg          | 1 mg/kg                |
| 1 mg/kg             | 0,8 mg/kg              |

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității.

După o întârziere a administrării dozei, pacienții 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 și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

#### **Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții 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 creșterea dozei conform descrierii de mai sus.

#### **Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și 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 injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Evenimente tromboembolice**

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept într-un studiu clinic controlat. Tuturor pacienților cu ETE li se efectuează splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE.

Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu  $\beta$ -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu  $\beta$ -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, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

### **Reacții adverse**

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

### **VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. 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 pacienții 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 explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

### **I. Indicația terapeutică**

Anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii

### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu anemie asociată  $\beta$ -talasemiei dependentă și non-dependentă de transfuzii

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina
- Pacienți care necesită tratament pentru controlul creșterii masei hematopoietice
- extramedulare (mase EMH)

### **IV. Tratament<sup>80</sup>**

#### **Doze:**

**Doza inițială** recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienții  $\beta$ -talasemiei dependentă de transfuzii la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după  $\geq 2$  doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială 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 inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie non-dependentă de transfuzii la care nu s-a obținut sau nu s-a menținut un răspuns, definit ca o creștere a valorii inițiale a Hb înainte de administrarea dozei de  $\geq 1$  g/dl, după  $\geq 2$  doze utilizate consecutiv (6 săptămâni) la aceeași valoare a dozei (în absența transfuziilor, adică la cel puțin 3 săptămâni după ultima transfuzie), doza trebuie crescută cu un nivel

Creșterea la următorul nivel al dozei în funcție 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 și amânarea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu  $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este  $\geq 11,5$  g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este  $\leq 11,0$  g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb ( $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența 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  $\beta$ -talasemie dependentă de transfuzii și sub 0,6 mg/kg pentru  $\beta$ -talasemie non-dependentă de transfuzii.

Reducerea 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

Instrucțiunile privind reducerea dozelor, amânarea sau oprirea administrării ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept:

| Reacții adverse legate de tratament                                       | Instrucțiuni privind doza                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacții adverse de Gradul 2, inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se întrerupe tratamentul</li><li>• Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial</li></ul>                     |
| Hipertensiune arterială de Gradul $\geq 3$                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se întrerupe tratamentul</li><li>• Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform ghidului de reducere a dozei</li></ul>                   |
| Alte reacții adverse de Gradul $\geq 3$ persistente                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se întrerupe tratamentul</li><li>• Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial,</li></ul> |



|                                                                   |                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | conform ghidului de reducere a dozei                                                       |
| Mase hematopoietice extramedulare care cauzează complicații grave | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se oprește administrarea tratamentului</li> </ul> |

### **Doze omise**

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

### **Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții 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 creșterea dozei conform descrierii de mai sus.

### **Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și 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 injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Evenimente tromboembolice**

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții cu dependență de transfuzii și la 0,7% dintre pacienții non-dependenți de transfuzii tratați cu luspatercept în cele 2 studii clinice pivot.

Tuturor pacienților cu ETE li se efectuase splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE. Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu  $\beta$ -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu  $\beta$ -talasemie cu risc crescut.

#### **Mase hematopoietice extramedulare**

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie dependentă de transfuzii, s-au observat mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) la 3,2% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Simptome de compresie medulară cauzate de masele EMH au apărut la 1,9% dintre pacienții tratați cu luspatercept.

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie non-dependență de transfuzii, s-au observat mase EMH la 6,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept.

Pacienții cu mase EMH trebuie monitorizați, la inițierea și în timpul tratamentului, pentru simptome și semne sau complicații cauzate de masele EMH.

#### **Hipertensiune arterială**

În studiile pivot, pacienții tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de 5 mmHg față de momentul inițial. S-a observat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale în primele 12 luni de tratament la pacienții cu  $\beta$ -talasemie non-

dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept. Tratamentul trebuie început numai dacă tensiunea arterială este controlată adecvat.

### **Fraktură traumatică**

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie non-dependentă de transfuzii, fracturile traumatice au fost observate la 8,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de fractură traumatică.

### **Reacții adverse**

$\beta$ -talasemie dependentă de transfuzii

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

$\beta$ -talasemie non-dependentă de transfuzii

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost durerea osoasă, cefaleea, artralgia, durerea de spate, prehipertensiunea arterială și hipertensiunea arterială.

Durerea osoasă, durerea de spate, infecțiile căilor respiratorii superioare, artralgia, cefaleea și prehipertensiunea arterială au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament nu au fost grave și nu au necesitat oprirea administrării tratamentului. Oprirea administrării tratamentului din cauza unei reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului au fost compresia medulară, hematopoieza extramedulară și artralgia.

### **VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată tensiunea arterială și valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. 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 oprită dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor pentru pacienții cu  $\beta$ -talasemie dependentă de transfuzii sau o creștere față de valoarea inițială a Hb în absența transfuziilor pentru pacienții cu  $\beta$ -talasemie non-dependentă de transfuzii după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

### **I. Indicația terapeutică**

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar, la adulți.

## **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R)

## **III. Criterii de excludere**

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

## **IV. Tratament**

### **Doze:**

**Doza inițială** recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

Intervalul recomandat pentru concentrația țintă a Hb este cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl. Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient este prezentată mai jos.

### **Creșterea dozei în cazul unui răspuns insuficient**

| <b>Doza de 1 mg/kg</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Creșterea dozei</b>              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1,0 mg/kg, un pacient: <ul style="list-style-type: none"><li>• necesită în continuare transfuzii de RBC sau</li><li>• nu a atins concentrația Hb <math>\geq 10</math> g/dl și creșterea Hb este <math>&lt; 1</math> g/dl</li></ul>  | Doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg |
| <b>Doza de 1,33 mg/kg</b>                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Creșterea dozei</b>              |
| Dacă după cel puțin 2 doze consecutive de 1,33 mg/kg, un pacient: <ul style="list-style-type: none"><li>• necesită în continuare transfuzii de RBC sau</li><li>• nu a atins concentrația Hb <math>\geq 10</math> g/dl și creșterea Hb este <math>&lt; 1</math> g/dl</li></ul> | Doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg |

Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni. Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei.

Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de  $> 9$  g/dl și care nu au ajuns la independența de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul, doza trebuie crescută cu un nivel al dozei conform tabelului de mai jos:

### **Creșterea la următorul nivel al dozei pentru SMD**

| <b>Doza actuală</b> | <b>Doza crescută</b> |
|---------------------|----------------------|
| 0,8 mg/kg           | 1 mg/kg              |
| 1 mg/kg             | 1,33 mg/kg           |
| 1,33 mg/kg          | 1,75 mg/kg           |

### **Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu  $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei, comparativ cu valoarea Hb la doza anterioară, doza de Reblozyl trebuie redusă cu un nivel.

Dacă Hb este  $\geq 12$  g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este  $\leq 11,0$  g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb față de valoarea Hb la doza anterioară ( $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după amânarea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

#### **Dozele reduse în timpul tratamentului cu luspatercept**

| <b>Doza curentă</b> | <b>Doza redusă</b> |
|---------------------|--------------------|
| 1,75 mg/kg          | 1,33 mg/kg         |
| 1,33 mg/kg          | 1 mg/kg            |
| 1 mg/kg             | 0,8 mg/kg          |

#### **Modificări ale dozei ca urmare a reacțiilor adverse**

Instrucțiunile privind întreruperea administrării sau reducerea dozelor ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept sunt prezentate în tabelul de mai jos:

#### **Instrucțiuni privind modificarea dozei**

| <b>Reacții adverse legate de tratament</b>                                   | <b>Instrucțiuni privind doza</b>                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacții adverse de Gradul 2, inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se întrerupe tratamentul</li><li>• Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial</li></ul>                                                          |
| Hipertensiune arterială de Gradul $\geq 3$                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se întrerupe tratamentul</li><li>• Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform ghidului de reducere a dozei</li></ul>                                                        |
| Alte reacții adverse de Gradul $\geq 3$ persistente                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se întrerupe tratamentul</li><li>• Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial, conform ghidului de reducere a dozei</li></ul> |
| Mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) care cauzează complicații grave | <ul style="list-style-type: none"><li>• Se oprește administrarea tratamentului</li></ul>                                                                                                                                                                           |

#### **Doze omise**

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

#### **Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții 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 creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată.

#### **Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și 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 injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Hipertensiune arterială**

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbarilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

##### **Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greața, amețeala, durerea de spate și cefaleea.

Astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,0% dintre pacienții tratați cu luspatercept.

Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala și cefaleea.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienților.

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 pacienții nu prezintă o scădere a încărcăturii transfuziilor, inclusiv fără creșterea Hb față de valoarea inițială, după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

#### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază de care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### **I. Indicații (fac obiectul unor contracte cost-volum)**

1. În monoterapie pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), netratați anterior cu un inhibitor al ALK.

2. În monoterapie pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (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 pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), a căror boală a progresat după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.

## **II. Criterii de includere:**

- Pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.

- Pacienți diagnosticați în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva locoregională (inoperabilă), boala metastazată, netratați anterior **SAU** tratați cu o prima linie - alectinib sau ceritinib **SAU** tratați cu minim 2 linii anterioare de tratament - crizotinib și cel puțin un alt inhibitor tirozin kinazic

- Vârsta > 18 ani

- ECOG 0-2

## **III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.

- Sarcină, alăptare

## **IV. Tratament și mod de administrare**

### **Doze**

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). 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 își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

### **Modificări ale dozei**

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și 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 afecțiune oncologică în stadiu avansat (**hematologie, biochimie de rutina, evaluare imagistică**, etc), sunt câteva investigații, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, ca urmare a riscului de apariție 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 și 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
- Dorința pacientului

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 310 cod (L01XX63): DCI GLASDEGIB<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### **I. Indicații:**

Glasdegib este indicat în asociere cu citarabină în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide nou diagnosticate sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

#### **II. Criterii de includere în tratament:**

- Pacienți adulți cu leucemie acută mieloidă nou diagnosticată care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.
- Pacienți adulți cu leucemie acută mieloidă secundară care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

#### **III. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

#### **IV. Tratament:**

- Glasdegib trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.
- Glasdegib se administrează pe cale orală. Acesta poate fi luat împreună cu sau fără alimente.
- Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași 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 funcție de siguranța și 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 și controlul dozei de Glasdegib pentru reacțiile adverse specific se fac conform tabelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale pe baza vârstei pacientului, rasei, sexului sau greutatei corporale.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

Înainte de inițierea tratamentului cu Glasdegib și cel puțin o dată pe săptămână în timpul primei luni trebuie evaluate hemoleucograma completă, electroliții, funcția renală și funcția hepatică.

Electroliții și funcția renală trebuie monitorizate o dată pe lună, pe toată durata tratamentului.

Valorile creatinkinazei serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib și 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 inițiere, și apoi o dată pe lună pentru următoarele două luni, pentru a evalua prelungirea intervalului QT corectat cu frecvența cardiacă. ECG-ul trebuie repetat dacă prezintă modificări. Anumiți pacienți pot necesita o monitorizare a ECG-ului mai frecventă.

Modificările trebuie abordate terapeutic prompt.

#### **VI. Atenționări:**

##### Toxicitate embrio-fetală

Glasdegib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Trebuie verificată starea de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Glasdegib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Glasdegib și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

##### Bărbați

Glasdegib poate fi prezent în spermă. Pacienții cu partenere trebuie sfătuiți în legătură cu potențialele riscuri ale expunerii prin spermă și trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente, inclusiv un prezervativ (cu spermicid), chiar și după vasectomie, pentru a evita expunerea unei partenere gravide sau a unei partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu GLASDEGIB și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

#### **VII. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAȚII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### **I. Indicație**

**A. Cancer mamar incipient (CMI)** - Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:

- Tratamentul neoadjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurență;
- Tratamentul adjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.

**B. Cancer mamar metastazat (CMM)** - Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienții adulți 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

- pacienți cu vârsta adultă (vârsta peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH);
- FEVS  $\geq 50\%$  (pentru pacienții cu FEVS mai mic de 50%, medicul curant va aprecia dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile asociate cu aceasta condiție, în special la cei cu boala metastatică).
- Una dintre următoarele situații (stadii evolutive de boala):
  - stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, cu risc înalt de recurență\*);
  - stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă\*\*);
  - stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2.

---

\*) În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu statusul receptorilor hormoni negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormoni și/sau de afectarea ganglionară.

\*\*) În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormoni.

## III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate la substanțele active (pertuzumab și trastuzumab) sau la oricare dintre excipienți.
- Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puțin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situații:
  - semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab/trastuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
  - scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40%
  - FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de  $\geq 10\%$  sub valorile anterioare tratamentului.
  - În cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab/trastuzumab, cu excepția 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 și beneficiile continuării tratamentului**).
- Pertuzumab/Trastuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție 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 apariția 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 și cu posibilitatea de continuare ulterior intervenției chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă).
- În cazul tratamentului adjuvant\*\*\*), pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.
- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

---

\*\*\*)) Inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab/trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență.

#### **V. Schema terapeutică (indiferent de indicație):**

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab/trastuzumab este de **1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab**, administrată printr-o injecție subcutanată, cu o durată aproximativă de 8 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de **600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab** administrată pe o durată de aproximativ 5 minute.

În cazul pacienților cărora li se administrează un taxan, Pertuzumab/Trastuzumab trebuie administrat anterior taxanului.

**VI. Prescriptori:** medici din specialitatea Oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 312 cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### **I. Indicație**

Ropeginterferon alfa-2b este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți.

#### **II. Criterii de includere**

Pacienți adulți cu policitemia vera fără splenomegalie simptomatică nou diagnosticată sau tratați anterior indiferent de tratament.

#### **III. Criterii de excludere**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Boală tiroidiană pre-existentă, necontrolată prin tratament convențional
3. Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, ideate suicidară sau tentativă de suicid
4. Boală cardiovasculară pre-existentă severă (adică hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA  $\geq 2$ ), 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. Pacienți 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**

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a bolii.

##### Doze

Faza de stabilire treptată a dozei

Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză inițială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienții care urmează și un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza celui alt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obține stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit <45%, trombocite <400 x 10<sup>9</sup>/l și leucocite <10 x 10<sup>9</sup>/l). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a normaliza hipervâscozitatea sanguină.

Faza de întreținere

Doza la care s-a obținut stabilizarea parametrilor hematologici trebuie să fie menținută, intervalul dintre administrări fiind de două săptămâni, timp de cel puțin 1,5 ani. După aceea, doza poate fi ajustată și/sau intervalul de administrare poate fi prelungit până la patru săptămâni, după cum este adecvat pentru pacient.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului, doza administrată trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar până când reacțiile adverse se atenuează; în plus, reluarea tratamentului trebuie să se facă la o doză mai mică decât doza care a cauzat reacțiile adverse.

Dacă se observă o creștere a parametrilor hematologici (hematocrit, trombocite, leucocite), doza și/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 indicația policitemia vera, sfârșitul 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 și tromboembolic pe care îl impune afecțiunea subiacentă să nu poată fi pe deplin stabilită. Pacienții trebuie monitorizați 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 și trombocite, și după ce doza optimă individuală a fost stabilită. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a corecta hipervâscozitatea sângelui.

##### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- intoleranța la tratament
- reacții adverse care necesită întreruperea tratamentului

#### **VII. Prescriptori**

1. Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### **1. Indicația 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 intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezența determinărilor secundare osoase).

#### **2. Criterii de includere:**

- Vârstă **peste 18 ani**;
- **ECOG 0-2**, însă medicamentul poate fi prescris în situații particulare, pentru **pacienți cu ECOG 3-4**, la care beneficiul tratării uneia dintre indicațiile mai sus menționate, depășește 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 severe la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii/riscuri - este **mai mult o atenționare decât un criteriu de excludere**).
- **Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă** sau la oricare din **excipienți** - afecțiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranță la fructoză.
- **Sarcină sau alăptare**
- Pacienții la care se suspicionează o **fractură femurală atipică** trebuie luată în considerare **întreruperea tratamentului cu denosumab** și obligatoriu va urma o **evaluare multidisciplinara**, medic curant oncolog împreună cu, cel puțin, medici specialiști ortopedie și radioterapie.

#### **4. Durata tratamentului:**

**Indefinit**, atâta timp cât raportul beneficiu/risc este favorabil.

Progresia bolii de bază (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie să reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.

Eficacitatea denosumab a fost demonstrată și la pacienții 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 **injecții subcutanate unice**, o dată **la fiecare 4 săptămâni** la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului. **Suplimentarea cu** cel puțin **500 mg calciu** și **400 UI vitamină D** zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția 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 puțin **hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalina, creatinina** - se recomanda a fi efectuate lunar, înainte de fiecare noua administrare a denosumab. Orice alta analiza va fi efectuată în funcție de aprecierea și la recomandarea medicului curant.

- **Evaluare stomatologică: inițial**, înainte de inițierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic - la recomandarea medicului curant (**la 3 - 6 sau 12 luni, în funcție de particularitățile pacientului respectiv și evoluția afecțiunii oncologice**)

Inițierea tratamentului/unei cure noi de tratament **trebuie întârziată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi sau ale cavității bucale nevindecate.**

În evaluarea riscului pentru dezvoltarea **Osteo-necrozei de mandibula (ONM) sau maxilar** trebuie luați în considerare următorii **factori de risc:**

- prezența cancerului,
- comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții),
- fumatul,
- tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei
- radioterapie la nivelul capului și gâtului,
- igienă orală precară,
- boală periodontală,
- proteză mobilă ajustată incorect,
- afecțiuni dentare preexistente,
- proceduri dentare invazive (cum ar fi extracțiile dentare).

Posibilitatea apariției **osteonecrozei canalului auditiv extern** trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice la nivelul urechii.

**7. Prescriptori:** Inițierea tratamentului și continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 314 cod (N07XX11): DCI PITOLISANTUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

Protocol terapeutic Pitolisant (Wakix), tablete pentru uz oral

#### **I. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)**

La adulți, pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fără cataplexie

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Pitolisant acționează ca antagonist al receptorilor histaminici H3 și este indicat în tratamentul somnolenței diurne excesive la pacienții adulți diagnosticați cu narcolepsie cu sau fără cataplexie

#### **III. Tratament. Doze și mod de administrare**

Medicamentul se administrează o singură dată pe zi, dimineață la trezire

Tratamentul trebuie administrat în cea mai mică doză eficientă, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creștere/descreștere a dozei, fără a depăși doza de 36 mg/zi:

- Săptămâna 1: se va iniția tratamentul cu doza de 9 mg o dată pe zi
- Săptămâna 2: se poate crește doza la 18 mg o dată pe zi sau reduce la 4,5 mg/zi
- Săptămâna 3: se poate crește 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 funcție de evaluarea de către medic și răspunsul pacientului.

Particularități de dozare:

Insuficiență hepatică moderată: doza inițială va fi 9 mg o dată/zi și se va titra până la maxim 18 mg o dată pe zi după 14 zile.

Insuficiență renală moderată și severă: doza inițială de 9 mg o dată/zi se va titra până la 18 mg o dată pe zi după 7 zile. În stadiul avansat al insuficienței renale nu este indicată administrarea Pitolisant.

Metabolizare deficitară pe calea CYP2D6: doza maximă recomandată este de 18 mg o dată pe zi.

#### **IV. Contraindicații**

Insuficiența hepatică și renală severă

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Precauții: creșterea intervalului QT, va fi evitată asocierea cu medicamente care la rândul lor cresc intervalul QT, precum și la pacienții aflați la risc pentru creșterea intervalului QT.

Intervalul QT va fi monitorizat atunci când medicamentul este administrat la pacienții cu insuficiență hepatică și renală.

#### **Interacțiuni medicamentoase:**

Inhibitori puternici ai CYP2D6: paroxetine, bupropion, fluoxetina. Aceste medicamente cresc expunerea la pitolisant. Se poate decide înjumătățirea dozei zilnice.

Inductori puternici CYP2D6: rifampicina, carbamazepina, fenitoin. Aceste medicamente scad expunerea la pitolisant. Se poate lua decizia dublării dozei de pitolisant.

Antagoniștii receptorilor H1 cu acțiune centrală vor fi evitați în combinație cu pitolisant. Din aceasta categorie fac parte: feniramina, clomipramina, imipramina, prometazina, mirtazapina

Alte interacțiuni au mai fost înregistrate cu: contraceptivele orale, midazolam și ciclosporina cărora le reduce eficacitatea în tratamentul combinat.

#### **Sarcina și alăptarea**

Nu sunt suficiente date în registrele de sarcină privind uzul uman de Pitolisant 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 malformații fetale, avort spontan sau complicații ale sarcinii. În studiile animale la șoarece și iepure administrarea medicamentului a produs teratogeneza și întârziere în dezvoltare.

#### **Utilizarea pitolisant la populația vârstnică**

Nu s-au observat diferențe majore privind tolerabilitate și eficacitatea medicamentului pitolisant dar se poate menționa o sensibilitate mai mare la reacții adverse a pacienților cu funcție hepato-renală liminară.

#### **VI. Reacții adverse**

Reacții adverse: cele mai comune care depășesc de 2 ori incidența reacțiilor adverse din grupul tratat cu placebo în studiile clinice sunt insomnie, greață și anxietate. Pe lângă acestea în studiile clinice au mai fost raportate cefalee, Infecții de cai aeriene superioare, dureri musculo-scheletice,

tahicardie, halucinații (vizuale și hipnagogice), scăderea apetitului, cataplexie, xerostomie, reacții cutanate (prurit, rash, eczema).

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

Tratamentul va fi întrerupt doar cu acordul medicului care l-a inițiat. Printre criteriile de întrerupere se numără lipsa eficacității tratamentului sau apariția unor efecte adverse ce nu pot fi tolerate de pacient.

#### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat de către un medic neurolog cu experiență 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 poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

#### ***I. INDICAȚII TERAPEUTICE***

*IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 59,5 mg, 75 mg sau 150 mg la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice.*

#### ***II. CRITERII DE INCLUDERE***

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată*
- Vârsta de 2 ani și peste*
- Test genetic care să confirme prezența cel puțin o mutație care nu aparține clasei Ia genei regulatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice.*
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*

#### ***III. CRITERII DE EXCLUDERE***

- Vârsta sub 2 ani*
- Pacienții cu fibroză chistică care prezintă doar o mutație care aparține clasei I a genei regulatorului de conductanță transmembranară a fibrozei chistice.*
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.*
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (componenta ivacaftor)*

#### ***IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI***

- Pacient necompliant la evaluările periodice*
- Renunțarea la tratament din partea pacientului*
- Întreruperea din cauza reacțiilor adverse*
- Absența eficienței*

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă se constată :

- Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau

- creșterea FEV<sub>1</sub> cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni

- Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare

- Îmbunătățirea BMI

• **Creșteri semnificative ale transaminazelor** (de exemplu, pacienții 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 și sunt asociate cu bilirubină ce crește 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 și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

## **V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

### **Forma de prezentare**

Kaftrio 60 mg/40/mg/80 mg granule - plicuri

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granule - plicuri

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniția doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației indicate în criteriile de includere.

*Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor*

| Vârsta                            | Doza de dimineață                                                                       | Doza de seară                                      |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 2 - 6 ani, < 14 kg                | 1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg     | 1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 59,5 mg |
| 2- 6 ani ≥ 14 kg                  | 1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg    | 1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg   |
| 6 ani și < 12 ani<br>cu G < 30 kg | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg             |
| 6 ani și < 12 ani<br>cu G ≥ 30 kg | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg  | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg            |
| ≥ 12 ani                          | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg  | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg            |

### **Administrare:**

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare. Plicurile se dizolvă în alimente semisolidе sau lichide ( piure de fructe, iaurt, lapte, budinca), la temperatura camerei , condiție în care amestecul este stabil 1 ora.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

### **Doză omisă**



*Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.*

*Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:*

- *doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.*

- *doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.*

*Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.*

***IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.***

***Contraindicații:*** *IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți*

***Atenționări și precauții speciale:***

*La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .*

| Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A                   |                                                                    |                     |                                |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Inhibitori moderați ai CYP3A                                                                                                                 |                                                                    |                     |                                |                                |
|                                                                                                                                              | Ziua 1                                                             | Ziua 2              | Ziua 3                         | Ziua 4*)                       |
| Doza de dimineață                                                                                                                            | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX                                     | Un comprimat de IVA | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA            |
|                                                                                                                                              | 1 plic IVA/TEZ/ELX                                                 | 1 plic IVA          | 1 plic IVA/TEZ/ELX             | 1 plic IVA                     |
| Doza de seară ^)                                                                                                                             | Nici o doză                                                        |                     |                                |                                |
| *) Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative.                           |                                                                    |                     |                                |                                |
| ^) Doza de seară de un comprimat/plic de IVA nu trebuie administrată.                                                                        |                                                                    |                     |                                |                                |
| Inhibitori puternici ai CYP3A                                                                                                                |                                                                    |                     |                                |                                |
|                                                                                                                                              | Ziua 1                                                             | Ziua 2              | Ziua 3                         | Ziua 4#                        |
| Doza de dimineață                                                                                                                            | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX                                     | Nici o doză         | Nici o doză                    | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX |
|                                                                                                                                              | 1 plic IVA/TEZ/ELX de 2 ori pe săptămână la interval de 3 - 4 zile |                     |                                |                                |
| 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/plic de IVA nu trebuie administrată.                                                                        |                                                                    |                     |                                |                                |

*Grupe speciale de pacienți*

*Vârstnici*

*Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici*

*Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

|                                                                                                                                                                                                             | Ușoară (Child-Pugh clasa A)                                                         | Moderată (Child-Pugh clasa B)*)                                                                                                                                     | Severă (Child-Pugh clasa C) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Dimineața                                                                                                                                                                                                   | Nicio ajustare a dozei<br>- două comprimate de IVA/TEZ/ELX<br>- un plic IVA/TEZ/ELX | Nu se recomandă administrarea*)<br>Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX | Nu trebuie utilizat         |
|                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     | Ziua 1 - 3 - 1 plic IVA/TEZ/ELX<br>Ziua 4 - nu se administrează<br>Ziua 5 - 6 - 1 plic IVA/TEZ/ELX<br>Ziua 7 - nu se administrează                                  |                             |
| Seara                                                                                                                                                                                                       | Nicio ajustare a dozei (un comprimat/1 plic de IVA)                                 | Nici un comprimat/plic de IVA                                                                                                                                       | Nu trebuie utilizat         |
| *) La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. |                                                                                     |                                                                                                                                                                     |                             |

Insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

| Medicament                                                                            | Efect asupra IVA/TEZ/ELX             | Recomandare                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoare (Hypericum perforatum) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază                                                  |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină     | Cresc nivelul plasmatic              | <b>Inhibitori puternici ai CYP3A - vezi recomandări tabel 2</b> |
| Fluconazol, eritromicină                                                              | Crește nivelul plasmatic             | <b>Inhibitori moderați ai CYP3A - vezi recomandări</b>          |

|                                                                  |                                                        |                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  |                                                        | <b>tabel 2</b>                                                                                            |
| <i>Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus</i> | <i>crește nivelul plasmatic al acestor medicamente</i> | <i>Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente</i> |
| <i>Warfarină și derivați</i>                                     | <i>crește nivelul plasmatic al acestora</i>            | <i>Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei</i>         |
| <i>Contraceptive orale</i>                                       | <i>Fără efect</i>                                      | <i>Fără modificarea dozelor</i>                                                                           |

*Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.*

*Cât privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. În ceea ce privește alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).*

*Poate produce amețeală, deci este necesara prudența în timpul condusului.*

*Tabelul 5. Reacții adverse*

| <b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b> | <b>Reacții adverse</b>                                                                                        | <b>Frecvență</b>        |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Infecții și infestări</b>                             | <i>Infecție a tractului respirator superior*), rinofaringită</i>                                              | <i>foarte frecvente</i> |
|                                                          | <i>Rinită*), gripă*)</i>                                                                                      | <i>frecvente</i>        |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>               | <i>Hipoglicemie*)</i>                                                                                         | <i>frecvente</i>        |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                   | <i>Cefalee*), amețeală*)</i>                                                                                  | <i>foarte frecvente</i> |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                 | <i>Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară</i> | <i>frecvente</i>        |
|                                                          | <i>Congestie auriculară mai puțin</i>                                                                         | <i>frecvente</i>        |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>  | <i>Durere orofaringiană, congestie nazală*)</i>                                                               | <i>foarte frecvente</i> |
|                                                          | <i>Rinoree*), congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*)</i>                                 | <i>frecvente</i>        |
|                                                          | <i>Respirație șuierătoare*)</i>                                                                               |                         |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                      | <i>Diaree*), durere abdominală*)</i>                                                                          | <i>foarte frecvente</i> |
|                                                          | <i>Greață, durere abdominală în cadranul superior*), flatulență*)</i>                                         | <i>frecvente</i>        |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                           | <i>Creșteri ale valorilor transaminazelor</i>                                                                 | <i>foarte frecvente</i> |
|                                                          | <i>Alanin aminotransferază crescută*), aspartat aminotransferază crescută*)</i>                               | <i>frecvente</i>        |

|                                                       |                                                                           |                          |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                                                       | Leziune hepatică‡)                                                        | cu frecvență necunoscută |
|                                                       | Creșteri ale bilirubinei totale‡)                                         | cu frecvență necunoscută |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> | Erupție cutanată tranzitorie*)                                            | foarte frecvente         |
|                                                       | Acnee*), prurit*)                                                         | frecvente                |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>    | Formațiune mamară                                                         | frecvente                |
|                                                       | Inflamația sânelui, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară | mai puțin frecvente      |
| <b>Investigații diagnostice</b>                       | Prezența de bacterii în spută                                             | foarte frecvente         |
|                                                       | Creatinfosfokinază sanguină crescută*)                                    | frecvente                |
|                                                       | Tensiune arterială crescută*)                                             | mai puțin frecvente      |

\*) Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.

‡) Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

## **VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM**

La includerea în Programul de tratament cu IVA/TEZ/ELX se va completa Fișa de evaluare clinică inițială (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:

- Inițierea tratamentului (anexa 1)
- Luna a 1/3/6/9/a de la inițierea tratamentului ( anexa 2) , datele fiind completate conform planului de monitorizare
- Luna a 12 -1 și ulterior anual ( anexa 3)
- Evaluarea compliancei la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența 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 funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

## **VII. PRESCRIPTORI**

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. După inițierea 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 ieșire.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior , cu reevaluare în vederea continuării).

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul 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 consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea: ☐ DA ☐ NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză și Indicația de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutația specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** - clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeuți (Notă G&G: lipsă text)

## Anexa 1

### Unitatea sanitară

#### Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză

|                                                                                                                                                                           |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Nume                                                                                                                                                                      |                                        |
| Prenume                                                                                                                                                                   |                                        |
| Data nașterii<br>ZZ/LL/AAAA                                                                                                                                               |                                        |
| Data evaluării<br>ZZ/LL/AAAA                                                                                                                                              |                                        |
| Adresa                                                                                                                                                                    |                                        |
| Asigurat la CAS                                                                                                                                                           |                                        |
| Telefon, email                                                                                                                                                            |                                        |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal                                                                                                                                      |                                        |
| Diagnostic complet                                                                                                                                                        |                                        |
| Diagnostic genetic - mutații                                                                                                                                              |                                        |
| Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații), declin FEV <sub>1</sub> , frecvența exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani |                                        |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice                                                                                      |                                        |
| Date paraclinice                                                                                                                                                          | obligatorii la inițierea 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 inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

**SE RECOMANDĂ:**

**IVA/TEZ/ELX ( KAFTRIO) + IVACAFTOR**

Doza: .....

Perioada .....

Doza:

Perioada:

Medic:

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

## Anexa 2

**Fișa 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 nașterii<br>ZZ/LL/AAAA                                                                                                                                                   |  |
| Data evaluării<br>ZZ/LL/AAAA                                                                                                                                                  |  |
| Adresa                                                                                                                                                                        |  |
| Asigurat la CAS                                                                                                                                                               |  |
| Telefon, email                                                                                                                                                                |  |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal                                                                                                                                          |  |
| Diagnostic complet                                                                                                                                                            |  |
| Istoric - afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV <sub>1</sub> ,<br>frecvența exacerbărilor pulmonare - număr,interval între 2<br>evenimente, număr spitalizări |  |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general -                                                                                                                |  |





|                                                                                                      |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Prenume                                                                                              |  |
| Data nașterii<br>ZZ/LL/AAAA                                                                          |  |
| Data evaluării<br>ZZ/LL/AAAA                                                                         |  |
| Adresa                                                                                               |  |
| Asigurat la CAS                                                                                      |  |
| Telefon, email                                                                                       |  |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal                                                                 |  |
| Diagnostic complet                                                                                   |  |
| Istoric - afectare pulmonară, digestivă, complicații, declin FEV1, frecvența 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 CONSIMȚĂMÂNTUL 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 și 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 conține substanțele active*  
*o ivacaftor ( ivacaftorum) 37,5 mg/tezacaftor (tezacaftorum ) 25 mg și elexacaftor*  
*(elexacaftorum) 50 mg comprimate filmate sau*  
*o ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor*  
*(elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate*  
*o ivacaftor (ivacaftorum) 60 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 40 mg și elexacaftor*  
*(elexacaftorum) 80 mg sub formă de granule*  
*o ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor*  
*(elexacaftorum) 100 mg sub formă de granule*

*Kaftrio se utilizează în asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 2 ani și peste care au mutații descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică/mucoviscidoză.*

*Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.*

*Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețeală, durere orofaringiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută*

*Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor, hipoglicemie, durere abdominală în etajul superior, flatulență, acnee, prurit, creatinofosfokinază sanguină crescută.*

*Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.*

*Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani , dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.*

*Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.*

*Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Kaftrio.*

*Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:*

| Medicament                             | Indicație                                      | Da |
|----------------------------------------|------------------------------------------------|----|
| Rifampicina                            | Tratamentul tuberculozei                       |    |
| Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina | inducerea somnului,<br>prevenirea convulsiilor |    |

|                                                                |                                                                          |  |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol, | Tratamentul infecțiilor fungice                                          |  |
| Claritromicină<br>Eritromicină                                 | Tratamentul infecțiilor bacteriene                                       |  |
| Digoxină                                                       | Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace                         |  |
| Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus                | Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale |  |
| Corticoizi doze mari                                           | Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate,                          |  |
| Warfarină și derivați                                          | Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac                       |  |

Aceste medicamente influențează eficiența Kaftrio și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și 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 eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile 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, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Kaftrio.

Sunt de acord să respect condițiile 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 și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea 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 poziției nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

### **I. Indicații terapeutice**

Brolucizumab este indicat la adulți pentru tratamentul:

a) degenerescentei maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

b) afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

### **II. Criterii de excludere și contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

### **III. Doze și Mod de administrare**

Brolucizumabum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Brolucizumabum trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

a. Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

#### a.1 Inițierea terapiei - încărcare

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție), administrată ca injecție intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze.

Alternativ, 6 mg brolucizumab (0,05 ml soluție) pot fi administrate la intervale de 6 săptămâni pentru primele 2 doze. Se recomandă efectuarea unei evaluări a activității bolii la 12 săptămâni (3 luni) de la inițierea tratamentului. Poate fi administrată o a treia doză în funcție de activitatea bolii evaluată pe baza acuității vizuale și/sau parametrii anatomici la săptămâna 12.

Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului

#### a.2 terapia de întreținere

După ultima doză de încărcare, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici.

La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni).

Dacă pacienții sunt tratați cu un regim de tip "tratament și extindere" și nu există semne de activitate a bolii, intervalele de tratament pot fi prelungite progresiv până când semnele de activitate a bolii reapar.

Intervalul de tratament ar trebui să fie prelungit sau scurtat cu nu mai mult de 4 săptămâni (1 lună) odată.

Există date limitate privind intervalele de tratament mai lungi de 20 săptămâni (5 luni).

Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumabum în timpul tratamentului de întreținere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni (2 luni)

Dacă parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumabum trebuie întreruptă.

b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Brolucizumab este de 6 mg Brolucizumab, echivalent cu 0,05 ml soluție.

Tratamentul cu Brolucizumab se administrează la interval de 6 săptămâni pentru primele 5 administrări consecutive.

Ulterior, medicul va personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici. La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni).

După 12 luni de tratament, la pacienții care nu prezintă activitate a bolii, pot fi avute în vedere intervale de tratament de până la 16 săptămâni (4 luni)

Dacă parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolucizumabum trebuie întreruptă.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

#### **IV. Monitorizare**

Imediat după injectarea intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

#### **V. Prescriptori:**

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul din specialitatea de oftalmologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 317 cod (B01AC27): DCI SELEXIPAGUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

#### **I. Indicații terapeutice**

Selexipag este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA II-III, ca tratament asociat la pacienții controlați insuficient cu un antagonist al receptorilor endotelinei (ARE) și/sau cu un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE-5)

#### **II. Diagnostic**

Pacienții diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale societăților europene de boli respiratorii respectiv cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației 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 și rezistențe vasculare pulmonare; este recomandabil efectuarea testului vasodilatator - de preferat cu NO inhalator

4. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
2. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienților cu HTP Cronică Postembolică;
5. test de mers 6 minute;
6. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
7. Testare BNP sau NTproBNP;
8. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

### **III. Criterii de includere:**

1. Etiologie:
  - a. HTAP idiopatică/familială
  - b. HTAP asociată colagenoze
  - c. HTAP persistente la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, shunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Tratament vasodilatator:
  - a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatatorie combinată incluzând un antagonist receptor endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
  - b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatatorie cu ARE sau IPDE5/AGC și cu intoleranță medicală la celălalt vasodilatator pulmonar
  - c. Pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5/AGC)
3. Pacienți cu risc estimat intermediar sau mare, conform ghidurilor internaționale actuale, astfel cu cel puțin doi din următorii parametrii: distanța la test de mers 6 min < 440 m, NTproBNP > 300 pg/ml, clasa funcțională NYHA III, cateterism cardiac cu presiunea în atriu drept > 8 mmHg sau index cardiac < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>

### **IV. Criterii de excludere:**

1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP cronică postembolică (Grupul IV al clasificării HTP)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau analogi de prostaciclina (treprostinil, iloprost) pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu selexipag
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la selexipag

### **V. Tratament: doze și monitorizare**

1. Inițierea tratamentului cu selexipag
  - a. Doza inițială recomandată este de 200 micrograme de două ori pe zi
  - b. Doza se crește cu câte 200 micrograme de două ori pe zi la interval de cel puțin o săptămână cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, vărsături, diaree, dureri musculare, dureri la nivelul membrelor, dureri la nivelul maxilarului; acestea au de regulă caracter tranzitoriu și se remit sub medicație simptomatică.
  - c. Când pacientul ajunge la o doză care nu poate fi tolerată, doza trebuie scăzută la nivelul dozei anterioare.
2. Doza de întreținere
  - a. este doza maximă tolerată de pacient dar nu mai mare de 1600 micrograme de două ori pe zi

### 3. Situații speciale

a. Administrare împreună cu inhibitori moderați ai CYP2C8 (ex. clopidogrel, deferasirox și teriflunomida) se va reduce administrarea de selexipag la o dată pe zi

b. Insuficiența hepatică moderată (Child Pugh B) impune administrarea selexipag o dată pe zi iar doza inițială va fi de 200 micrograme pe zi și crescută cu câte 200 micrograme pe zi până la doza maximă tolerată dar nu mai mare de 1600 micrograme pe zi; insuficiența hepatică ușoară (Child Pugh A) nu impune ajustarea dozei

c. Insuficiența renală ușoară sau moderată nu impune ajustarea schemei de administrare dar în insuficiența renală severă (RFG  $< 30$  ml/min și  $1,73 \text{ m}^2$ ) nu este necesară modificarea dozei inițiale dar necesită prudență la creșterea 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 intoleranței sau a complianței foarte scăzute

c. Nu se recomandă oprirea bruscă a tratamentului; acesta va putea fi oprit treptat, eventual concomitent cu înlocuirea cu o altă medicație vasodilatorie

### 5. Contraindicații

a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)

b. Hipersensibilitate la selexipag sau excipienți

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 medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM\*)

\*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

### 1. Indicație terapeutică

**Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.**

#### Definiție

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 și 2) de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și 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 și 2, este determinat de mutații 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 și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.

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

Atacurile de AEE apar imprevizibil și 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 și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH (dozare proteică și/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutației 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 incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. În vederea includerii în tratament, se va solicita consimțământul pacientului (anexa nr 1).

Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienții care întrunesc următorul criteriu: sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic **într-un interval de 8 săptămâni în pofida terapiei simptomatice de urgență.**

Recomandarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația de urgență și/sau medicația profilactică administrată.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.

În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

### **III. Criterii de excludere din tratament**

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

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții 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 indicației.

#### **Contraindicații:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

### **IV. Mod de administrare**

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor -  $\kappa$ ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatice active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatice cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinină este mediatorul principal în AEE.

Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatice și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Lanadelumab poate fi prescris și 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 și/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, și 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 inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienții care sunt în stare stabilă și 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 pacienții cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

#### **Observație!**

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de



urgentă/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și 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 urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. 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 și 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.

Inițial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/întreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

## **Anexa Nr. 1**

### **CONSIMȚĂMÂNT PACIENT**

Subsemnata/ul....., CNP: ..... Domiciliat/ă în str. ...., nr. ..., bl ....., sc ....., et ....., ap ....., sector ....., localitatea....., județul....., telefon....., având diagnosticul ..... sunt de acord să urmez tratamentul cu .....

Am fost informat/ă asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Mă declar de acord să urmez instrucțiunile medicului curant, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA/NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA/NU

3. Ați luat cunoștință despre reacțiile adverse ale acestui tratament?

DA/NU

4. Sunteți de acord să urmați acest tratament?

DA/NU

Numele/prenumele pacientului (completați cu majuscule):  
pacientului:

Data: Semnătura

**Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 indicația terapeutică a Tolvaptanului la pacienții cu BPRTAD din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, oprirea și monitorizarea tratamentului

Boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) reprezintă cea mai frecventă afecțiune renală genetică și a 4-a cauză a bolii cronice de rinichi (BCR), având un risc de transmitere genetic de 1 caz la 1000 de nașteri. În România prevalența estimată a bolii este de 1,8 cazuri la 10.000 de locuitori. Această patologie se caracterizează prin dezvoltarea și expansiunea continuă de chisturi renale multiple bilateral, ce determină alterarea arhitecturii renale, mărirea în dimensiuni a rinichilor și pierderea progresivă a funcției renale.

Pacienții cu BPRTAD prezintă heterogenitate genetică și variabilitate fenotipică. În 78% din cazuri este implicată o mutație a genei PKD 1, localizată pe cromozomul 16, ce codifică policistina 1, în 15% din cazuri o mutație 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. Mutațiile de tip truncat sunt mai frecvente și se asociază cu un fenotip mai sever comparativ cu cele de tip non-truncat.

Evoluția naturală a bolii pentru majoritatea pacienților prezintă o etapă inițială de hiperfiltrare, în care funcția renală se menține la valori normale, iar odată cu pierderea a  $\geq 50\%$  din nefronii funcționali apare scăderea evidentă a ratei de filtrare glomerulară (RFG) și progresia către BCR în stadiul final, la o vârstă medie de  $\sim 60$  de ani. Pentru a evalua mai eficient variabilitatea fenotipică din BPRAD, pacienții au fost divizați în două mari categorii, în funcție de evoluția către necesitatea de substituție a funcției renale: evoluție lent progresivă și rapid progresivă. S-a observat faptul că o serie de factori demografici, genetici, de mediu, clinici și paraclinici se asociază cu severitatea, prognosticul, evoluția mai rapidă a BPRTAD către BCR în stadiul final și pot explica variabilitatea fenotipică (Tabelul 1).

Interacțiunea complexă dintre acești factori prognostici influențează dezvoltarea și rata de creștere 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 înălțime și vârstă (clasificarea Mayo) și rata de declin a funcției renale.

Tabelul 1. Factori prognostici asociați cu severitatea și evoluția rapidă a BPRTAD:

| Categorie factor prognostic | Tip factor prognostic                                                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Demografici                 | Genul masculin                                                                                        |
| Genetici                    | Mutația genei PKD1<br>Tip mutație: truncată<br>Istoric familial de BCR în stadiul final $\leq 55$ ani |
| De mediu                    | Fumatul                                                                                               |

|                    |                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Dietă hiperproteică<br>Aport scăzut de lichide                                                                                                                                                |
| <b>Clinici</b>     | Episoade repetate de hematurie macroscopică, ruptura chisturilor, infecțiile multiple de tract urinar < 35 ani<br>Debut HTA < 35 ani<br>Obezitatea<br>Episoade de injurie acută a rinichiului |
| <b>Paraclinici</b> | Proteinuria >1 g/zi<br>Nivel ↑ al copeptinei<br>Volum total renal mare ( $\geq 600 \text{ cm}^3/\text{m}$ )<br>Flux sangvin renal ↓                                                           |

Abrevieri: PKD - polycystic kidney disease; BCR - boală cronică de rinichi; HTA - hipertensiune arterială; ↑ - crescut; ↓ - scăzut;

Identificarea pacienților 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 pacienților bazat strict pe aplicarea măsurilor generale de tratament ale BCR și a tratamentului simptomatic sau al complicațiilor este insuficient pentru a limita progresia bolii și degradarea funcției renale.

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

Tolvaptanul este indicat pentru încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și a insuficienței renale în BPRTAD, la pacienți adulți cu BCR stadiile G1-G3 la inițierea tratamentului și dovezi de evoluție rapid progresivă a bolii.

### **II. Criterii pentru inițierea tratamentului**

#### **1. Criterii de includere**

##### **A. Vârsta peste 18 ani**

**Nota:** la pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

##### **B. Diagnostic de BPRTAD [19]**

Confirmarea diagnosticului de BPRTAD poate fi realizată astfel:

- Pentru pacienții cu istoric familial de BPRTAD: pe baza criteriilor imagistice ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta (Tabelul 2);
- Pentru pacienții fără istoric familial de BPRTAD: prin identificarea imagistică (utilizând orice metodă imagistică) a cel puțin 10 chisturi, cu dimensiuni  $\geq 5 \text{ mm}$ , pe fiecare rinichi;

Tabelul 2. Diagnosticul BPRTAD conform criteriilor ultrasonografice unificate Pei-Ravine, modificate în raport cu vârsta:

|                     | <b>Criterii imagistice de diagnostic ale BPRTAD</b> |                                                                                                                                                                        |
|---------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vârsta (ani)</b> | <b>Istoric familial pozitiv</b>                     | <b>Istoric familial absent/necunoscut</b>                                                                                                                              |
| 15 - 39             | $\geq 3$ chisturi (total)                           | $\geq 10$ chisturi ( $\geq 5 \text{ mm}$ ) în fiecare rinichi, prin orice metodă imagistică (ecografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică) |
| 40 - 59             | $\geq 2$ chisturi în fiecare rinichi                |                                                                                                                                                                        |
| $\geq 60$           | $\geq 4$ chisturi în fiecare rinichi                |                                                                                                                                                                        |

Abrevieri: BPRTAD: boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; mm- milimetrii;

### **C. BCR stadiile G1-G3 (G3a și G3b)**

- Se recomandă inițierea tratamentului cu Tolvaptan la pacienții cu  $\text{RFGe} \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (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 funcția renală.

##### **Criteriu imagistic**

- Se recomandă ca criteriul imagistic să reprezinte principala metodă de evaluare a formelor rapid progresive de BPRTAD, în vederea stabilirii eligibilității tratamentului cu Tolvaptan.

- În cadrul evaluării este necesară măsurarea volumetriei renale totale ajustate pentru înălțime și vârstă prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) de abdomen și pelvis, fără substanță de contrast, folosind clasificarea Mayo. Aceasta se bazează pe măsurarea lățimii, înălțimii, lungimii în plan sagital și în plan coronal, urmată de calcularea volumului renal printr-o ecuație 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 și morfologie tipică (1C, 1D, 1E).

- Pentru pacienții cu ax lung al rinichilor  $> 16.5 \text{ cm}$ , identificat ecografic, și vârsta  $< 45$  de ani este necesară confirmarea/înfirmarea formei rapid progresivă prin măsurarea volumetriei renale ajustată pentru înălțime și vârstă (clasă Mayo 1C-1E), pentru a limita posibilitatea excluderii pacienților tineri cu ax lung  $< 16.5$ , dar formă rapid progresivă, dar și pentru a reduce riscul interpretării eronate a formelor atipice de BPRTAD sau a includerii pacienților cu forme lent progresive.

##### **Criteriul funcției renale.**

- Utilizarea acestui criteriu necesită disponibilitatea valorilor creatininei și 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  $\text{RFGe}$  dacă:

- Există un declin susținut al  $\text{RFGe}$  cu  $\geq 2.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  pe an, pe o perioadă de 5 ani.

Pentru îndeplinirea acestui criteriu se recomandă determinarea a cel puțin 5 valori ale creatininei și  $\text{RFGe}$  pe perioada celor 5 ani, dintre care cel puțin 1 determinare pe an, timp de 3 ani și condiția ca ultima determinare să fie cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru inițierea tratamentului cu Tolvaptan.

- Există un declin susținut al  $\text{RFGe}$  cu  $> 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  pe parcursul a 12 luni. Se recomandă determinarea a cel puțin 4 valori a creatininei serice, 1 determinare la 3 luni, pe parcursul unui an, iar ultima determinare să fie realizată cu cel mult 6 săptămâni anterior evaluării pentru eligibilitatea tratamentului cu Tolvaptan.

- În situația în care pacientul îndeplinește criteriul funcției renale de progresie rapidă a bolii, dar asociază concomitent alți factori de risc ce pot influența declinul  $\text{RFGe}$  [proteinurie  $\geq 1 \text{ g/zi}$ , hipertensiune arterială severă necontrolată, diabet zaharat, afecțiuni vasculare (boală coronariană ischemică, accident vascular cerebral), administrare de medicație cu potențial 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 inițierii Tolvaptanului și se adresează situațiilor în care medicament nu și-a dovedit eficiența sau în cazul în care acesta este contraindicat.

##### **A. Vârsta $< 18$ ani sau $\geq 56$ de ani\*)**

- B. Forma atipică de BPRTAD (clasă Mayo 2)
- C. BCR stadiile G4-G5 (inclusiv dializă și transplant)
- D. Formă lent evolutivă a bolii (clasă Mayo 1A și 1B)
- E. Contraindicații (vezi contraindicații)

\*) La pacienții peste 55 de ani tratamentul se inițiază doar dacă beneficiile depășesc riscurile potențiale.

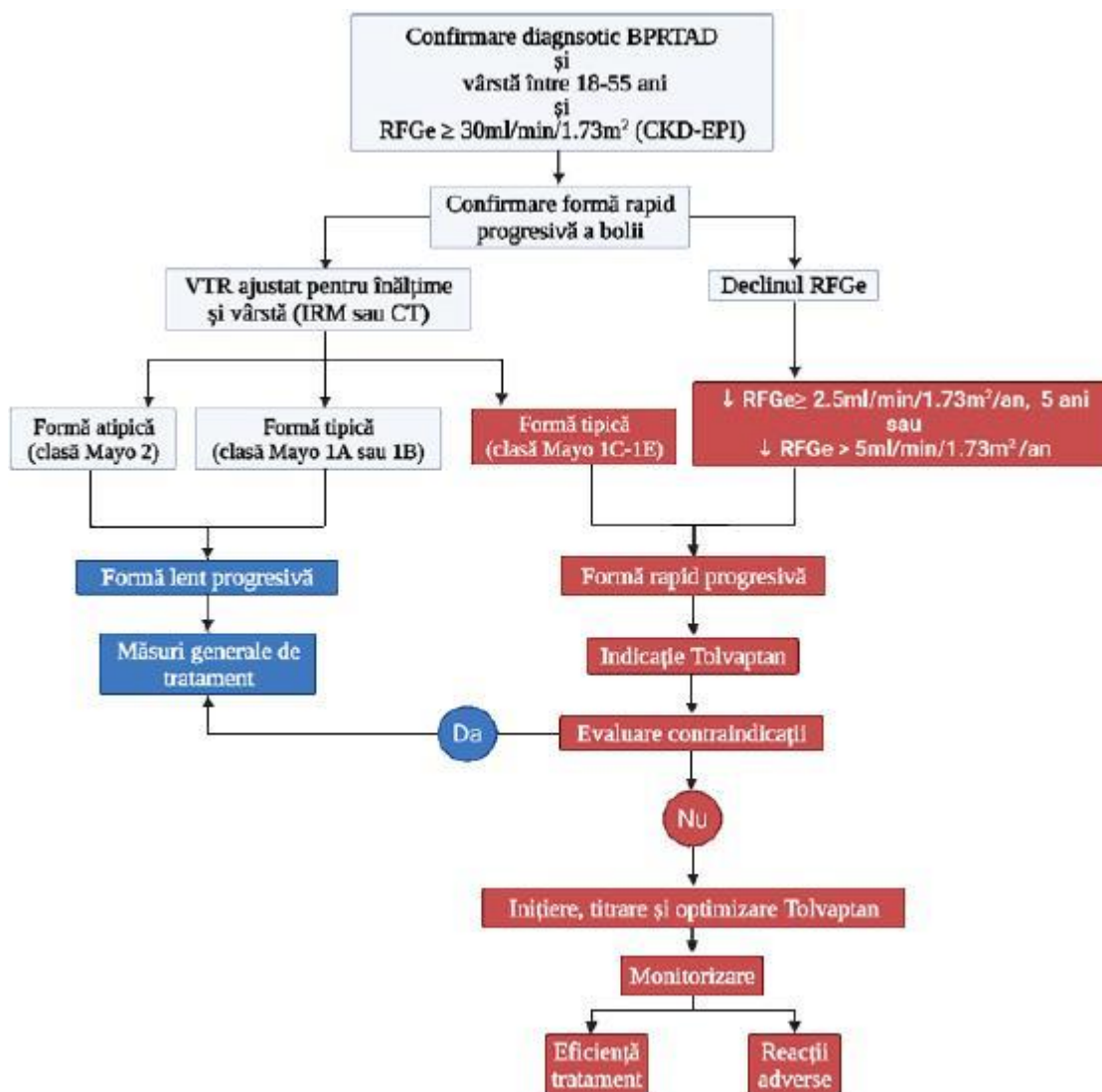


Figura 1. Algoritm de evaluare a eligibilității pentru tratamentul cu Tolvaptan și monitorizare (Abrevieri: BPRTAD- boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă; RFG<sub>e</sub>- rată de filtrare glomerulară estimată; CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; VTR- volum total renal; IRM- imagistică prin rezonanță 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 și conector a nefronului distal. Prin blocarea acțiunii vasopresinei pe receptorul V2, Tolvaptanul produce scăderea AMPc intracelular, inhibarea proliferării celulare și a secreției fluide, respectiv inhibarea formării chisturilor, încetinirea progresiei sau regresia acestora. Prin aceste mecanisme Tolvaptanul reduce creșterea volumetriei renale și încetinește progresia bolii cronice de rinichi la pacienții cu BPRTAD, oferind nefroprotecție. Afinitatea Tolvaptanului pentru receptorul V2 este de 1,8 ori mai mare decât cea a vasopresinei endogene.

## 2. Compoziția

Un comprimat conține substanța activă (Tolvaptan) și excipienți (amidon de porumb, hidroxipropilceluloză, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, lac de aluminiu indigo carmin).

## 3. Doza și modul de administrare

- Tolvaptanul trebuie administrat oral în doză zilnică totală de 60 mg, 90 mg sau 120 mg, în funcție de tolerabilitate, divizată în două prize pe zi, doza de dimineață fiind mai mare decât cea de după-amiază;
- Doza de dimineață este recomandat să se administreze cu cel puțin 30 de minute înainte de micul dejun, iar doza de după-amiază poate fi luată cu sau fără alimente la interval de 8 h distanță de doza de dimineață, preferabil anterior orei 4 p.m. pentru a diminua riscul de nicturie. (Tabelul 3);
- Comprimatele trebuie înghițite fără să fie mestecate, cu un pahar cu apă. Tolvaptanul nu trebuie administrat cu suc de grapefruit.

**Tabelul 3.** Doza și modul de administrare a Tolvaptanului:

| Doza zilnică divizată | Doza zilnică totală | Mod de administrare                                                                                                                 |
|-----------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 mg + 15 mg         | 60 mg               | <b>Doza I:</b> cu 30 minute înainte de masa de dimineață<br><b>Doza II:</b> cu sau fără alimente<br><b>Interval între doze:</b> 8 h |
| 60 mg + 30 mg         | 90 mg               |                                                                                                                                     |
| 90 mg + 30 mg         | 120 mg              |                                                                                                                                     |

## 4. Ajustarea dozelor

- Doza inițială 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 dimineață, iar cea de a doua priza de 15 mg, administrată 8 h mai târziu. Ulterior, se recomandă ajustarea treptată a dozei inițiale, 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 puțin săptămânale, în funcție de tolerabilitate;
- În caz de intoleranță (poliurie/polidipsie excesivă, hipernatremie, creșterea creatininei între 20 - 30% din valoarea de bază), dozele pot fi ajustate treptat în sens descrescător, dar cu păstrarea divizării dozelor și menținerea dozei mai mari în prima parte a zilei;
- Se recomandă menținerea 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 moderați 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<br>15 mg (dacă doza de 30 mg nu este tolerată) |
| 90 mg + 30 mg                  | 30 mg<br>15 mg (dacă doza de 30 mg nu este tolerată) |

- În cazul tratamentului concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A (Diltiazem, Verapamil, Dronedarone, Eritromicină, Fluconazol, Imatinib, Nilotinib, suc de grapefruit), reducerea dozelor de Tolvaptan se va face menținându-se administrarea în două prize, conform precizărilor din Tabelul 5:

**Tabelul 5.** Ajustarea dozelor de Tolvaptan în contextul utilizării concomitente de inhibitori moderați 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 intoleranță la ajustarea inițială.

## 5. Reacții adverse

- Cele mai frecvente reacții adverse la administrarea de Tolvaptan sunt descrise în Tabelul 6;
- Se recomandă informarea pacientului anterior inițierii tratamentului, cu privire la potențialele reacții adverse, frecvența apariției lor, impactul pe calitatea vieții și educarea cu privire la măsurile ce pot reduce sau corecta apariția acestora.

**Tabelul 6.** Reacții adverse frecvente la administrarea de Tolvaptan:

| Tipul reacției adverse | Frecvența |
|------------------------|-----------|
| Senzația de sete       | 44%       |
| Poliuria               | 38%       |
| Nocturia               | 29%       |
| Polakiuria             | 23%       |
| Polidipsia             | 10%       |
| Citoliză hepatică      | 6%        |
| Hipernatremie          | 4%        |
| Sindrom de colestază   | 0.2%      |

## IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienți, la benzazepină sau derivați de benzazepină;

2. Valori crescute ale enzimelor hepatice și/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. Pacienți care nu pot percepe sau răspunde la senzația de sete;

7. Sarcină;

8. Alăptare;

9. Obstrucția necorectabilă a tractului urinar.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **1. Hepatotoxicitate**

- Se recomandă determinarea ALT (alanilaminotransferaza), AST (aspartataminotransferaza) și a bilirubinei totale anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan, la 2 săptămâni și 4 săptămâni după inițiere, apoi lunar timp de 18 luni și ulterior, la fiecare 3 luni;

- Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor sugestive pentru injuria hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);

- Nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienți 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 funcție de valoarea transaminazelor, dinamica lor și a simptomelor (vezi Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului).

### **2. Poliuria, polidipsia, hipovolemia și aportul de apă**

- Se recomandă consilierea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția senzației de sete, accesul la apă, aportul adecvat de apă (cel puțin 2 - 3 L/zi), potențialelor reacții adverse asociate și a impactului asupra calității vieții;

- Se recomandă informarea pacienților anterior inițierii tratamentului cu Tolvaptan cu privire la apariția poliuriei ca cel mai frecvent efect advers posibil, cât și 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 complicație ce influențează aderența 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;

- Pacienții trebuie instruiți să bea apă la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea;

- Se recomandă monitorizarea regulată a greutății corporale și a raportului seric creatinină/uree.

### **3. Hipernatremia**

- Prezența hipernatremiei anterior inițierii tratamentului reprezintă o contraindicație de administrare a Tolvaptanului;



- Apariția hipernatremiei după inițierea tratamentului cu Tolvaptan poate fi prezentă în ~4% din cazuri, de obicei corectabilă după creșterea aportului de apă și/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 și risc de apariție a gutei prin scăderea excreției urinare de acid uric, dar acestea reprezintă rar o indicație de oprire a medicamentului;

- Nivelul seric al acidului uric ar trebui monitorizat regulat.

#### 5. Patologie reno-urinară obstructivă

- Pacienții cu patologie obstructivă de tract reno-urinar (ex: hipertrofie de prostată) prezintă un risc crescut de a dezvolta retenție acută de urină în contextul utilizării de Tolvaptan, prin urmare necesită monitorizarea atentă a volumului urinar și eventual evaluare ecografică.

#### VI. Monitorizarea tratamentului și criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În prezent nu există markeri specifici de evaluare a eficienței Tolvaptanului asupra încetării ratei de progresie a bolii. Deși, scăderea osmolalității urinare asociată cu prezența poliuriei și un nivel crescut al copeptinei serice ar putea reflecta aderența și 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 eficienței tratamentului se bazează pe evaluarea:

- ratei anuale de declin a RFGe observată față de cea anticipată, pe baza determinărilor creatinei serice în decursul unui an

- ratei de creștere a volumului total renal prin evaluare IRM sau CT la 3 ani, utilizând clasificarea Mayo

**Tabelul 7. Recomandări generale de monitorizare**

| Tip monitorizare            | Criterii și mijloace                                                                                                                                | Periodicitate                                                                                                                         |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Generală</b>             | Examen clinic complet<br>Monitorizare specifică: diureză, greutate corporală, semne și simptome injurie hepatică, hipovolemie, hipernatremie, gută. | Inițial și la fiecare reevaluare                                                                                                      |
|                             | Educare pacienți pentru monitorizare volum urinar și greutate corporale                                                                             | Permanent                                                                                                                             |
|                             | Educare pacienți pentru monitorizare și raportare semne și simptome asociate cu afectare hepatică, hipovolemie, hipernatremie                       | Permanent                                                                                                                             |
|                             | Educare pacienți cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației                                                         | Permanent                                                                                                                             |
| <b>Analize de laborator</b> | Creatinină, RFGe, acid uric, raport creatinină/uree                                                                                                 | Inițial la 2 săptămâni, respectiv 4 săptămâni de la inițierea Tolvaptanului, apoi lunar până la 18 luni și ulterior la fiecare 3 luni |
|                             | AST, ALT, bilirubină totală                                                                                                                         |                                                                                                                                       |
|                             | Sodiu plasmatic                                                                                                                                     |                                                                                                                                       |
|                             | Hemogramă                                                                                                                                           | Variabil, în funcție de stadiul BCR sau de situația clinică                                                                           |

|                   |                                                    |                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                   | Examen de urină: sumar, sediment, proteinurie/24 h | La fiecare evaluare                                |
| <b>Imagistică</b> | Ecografie abdomino-pelvină                         | Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate |
|                   | IRM sau CT abdomino-pelvin nativ                   | La fiecare 3 ani                                   |

Abrevieri: RFG<sub>e</sub> - rată de filtrare glomerulară estimată; AST - aspartataminotransferaza; ALT - alanilaminotransferaza; BCR - boală cronică de rinichi; IRM - imagistică prin rezonanță magnetică; CT - tomografie computerizată;

## VII. Criterii pentru oprirea temporară sau permanentă a Tolvaptanului

### 1. Oprirea temporară:

- În cazul confirmării valorilor susținut crescute sau în creștere ale transaminazelor  $\leq 2$  ori a limitei superioare a valorii normale (LSVN). Dacă la 48 - 72 h de la oprirea temporară a Tolvaptanului se observă creșterile semnificative ( $\geq 3$  ori LSVN) și/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 și AST se mențin  $< 3$  ori valoarea LSVN sau se normalizează, tratamentul poate fi continuat cu precauție, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare, deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienți;
- În contextul unor situații ce cresc riscul de deshidratare: vărsături, diaree, transpirații profuze, aport limitat de lichide.
- Cu 24 - 48 h anterior unei intervenții chirurgicale și reluare în momentul în care pacientul este capabil de hidratare adecvată;
- În situația creșterii creatininei serice cu  $> 30\%$  din valoarea de bază.
- De menționat faptul că este obligatorie educarea pacienților cu privire la situațiile când este necesară oprirea temporară a medicației.

### 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 și (BT  $> 2$  ori LSVN sau raportul internațional normalizat [INR]  $> 1,5$ );
- ALT sau AST  $> 3$  ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică (fatigabilitate, anorexie, greață, durere în hipocondrul drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină hipercromă sau icter);
- Evoluția pacientului către BCR stadiul G5 (RFG<sub>e</sub>  $< 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>);
- Anafilaxie la administrarea medicamentului.

## VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii din specialitatea nefrologie.

### Protocol terapeutic corespunzător poziției 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. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul sindromului Cushing endogen la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani la care intervenția chirurgicală nu a normalizat secreția de cortizol, preoperator la pacienții cu sindrom Cushing sever sau la pacienții la care intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune.

Sindromul Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipersecreție endogenă de cortizol și care netratată crește mortalitatea pacienților de 1,7 - 4,8 ori față de populația generală. Se asociază cu comorbidități importante care scad calitatea vieții pacienților și îi reduc supraviețuirea: diabet zaharat, hipertensiune arterială, status procoagulant, infecții, osteoporoză cu fracturi, tulburări de creștere la copii. Hipersecreția de cortizol se poate datora unei tumori hipofizare secretante de ACTH, unei tumori cu secreție ectopică de ACTH, unei tumori benigne sau maligne suprarenale secretante de cortizol sau unei hiperplazii suprarenale ACTH independente.

## **II. Criterii de includere și excludere**

### **1. Categoriile de pacienți eligibili**

a) Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate

și

b) Diagnostic de sindrom Cushing endogen certificat prin prezenta a cel puțin două teste pozitive din următoarele trei:

- lipsa supresiei cortizolului seric  $< 1,8 \mu\text{g/dl}$  sau  $50 \text{ nmol/l}$  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

și

c) Pacient aflat în una din situațiile următoare:

- Postoperator, în condițiile persistenței hipercortizolismului

- Preoperator, la pacienții cu sindrom Cushing sever

- Intervenția chirurgicală nu reprezintă o opțiune datorită comorbidităților sau lipsei de localizare a tumorii

### **2. Evaluări minime pentru inițierea tratamentului**

**Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.**

a) Valori crescute ale cortizolului liber urinar (cel puțin două măsurători)

sau

b) Testul de inhibiție cu Dexametazonă 1 mg overnight sau cu Dexametazonă în doză mică: 2 mg x 2 zile cu lipsa supresiei cortizolului plasmatic sub  $1,8 \mu\text{g/dl}$  ( $50 \text{ nmol/l}$ )

c) dozarea cortizolului plasmatic sau salivar la ora 23:00 cu valori crescute

și

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 și EKG

h) Evaluarea funcției hipofizare în cazul pacienților cu boala Cushing

### **3. Criterii de excludere**

a) Sindrom Cushing vindecat postoperator sau postiradiere-

b) Sindrom de citoliză hepatică (ALT, AST  $> 2 \times \text{LSN}$ )-

- c) Boli hepatice acute sau cronice-
- d) Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți-
- e) medicație concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi punctul V-Atenționari și precauții speciale)-
- f) Sarcină și alăptare-
- g) Prelungirea intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată-

### **III. Tratament**

Tratamentul de primă intenție în sindromul Cushing este tratamentul chirurgical, fie adenomectomie hipofizară la pacienții cu boală Cushing, excizia chirurgicală a tumorii cu secreție 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 pacienților la care intervenția chirurgicală nu a reușit vindecarea sindromului Cushing. La pacienții cu sindrom Cushing sever se poate administra preoperator, în scopul normalizării secreției de cortizol și ameliorarea comorbidităților și riscului operator. De asemenea, se poate administra la pacienții cu contraindicații pentru intervenția chirurgicală datorită comorbidităților sau la cei la care nu s-a reușit identificarea tumorii cu secreție ectopică de ACTH.

Ketoconazolul este un derivat de imidazol care inhibă steroidogeneza din corticosuprarenală și gonade prin inhibiția enzimei de clivaj a lanțurilor laterale ale colesterolului, 17  $\alpha$  hidroxilaza, 17,20 liaza și 11- $\beta$  hidroxilaza, scăzând rapid producția și secreția de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni adrenali. De asemenea, ar putea avea efect și asupra celulelor corticotrofe la pacienții cu boală Cushing, inhibând secreția de ACTH, efect sugerat de studii în vitro și studii în vivo la șoareci.

#### **1. Doze inițiere**

Doza recomandată la inițierea tratamentului în cazul adulților și adolescenților 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 și/sau de cortizol plasmatic.

- O creștere a dozei de 200 mg/zi la intervale de 7 - 28 de zile poate fi avută în vedere dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc valorile normale, atât timp cât doza este tolerată de pacient;
- O doză de întreținere 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 întreținere a fost între 600 mg/zi și 800 mg/zi;
- După ce se stabilește doza eficientă de ketoconazol, monitorizarea nivelurilor de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic poate avea loc la intervale de 3-6 luni;
- În cazul apariției insuficienței suprarenale și în funcție de severitatea evenimentului, doza de ketoconazol trebuie redusă cu cel puțin 200 mg/zi sau tratamentul trebuie întrerupt temporar și/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 dorește o modificare a strategiei terapeutice (de exemplu, intervenție chirurgicală).

### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- 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;
- Prolungire a intervalului QTc, congenitală sau dobândită, documentată;
- Terapie concomitentă cu oricare dintre medicamentele cu care poate interacționa și pot cauza reacții adverse cu potențial letal (vezi rezumatul caracteristicilor produsului) -

#### **V. Atenționări și precauții speciale (vezi și rezumatul caracteristicilor produsului)**

- Monitorizarea funcției hepatice, din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.
- Monitorizarea funcției suprarenale - insuficiența suprarenală poate apărea în timpul tratamentului în condițiile unei deficiențe relative de cortizol din cauza unei cereri crescute de glucocorticoizi (de exemplu, în caz de stres, intervenție chirurgicală sau infecție); și/sau în cazul tratamentului excesiv cu ketoconazol (pentru pacienții tratați cu un regim exclusiv de blocare); sau dacă terapia de substituție cu glucocorticoizi este insuficientă (pacienții tratați cu blocare-substituție)
- Monitorizarea intervalului QTc
- Contracepție - femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă.
- Aciditate gastrică scăzută -absorbția este afectată în condiții de aciditate gastrică scăzută.
- Potențială interacțiune 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 inițierea 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 crește expunerea pacienților la medicamente care sunt substraturi ale Pgp.
- Utilizarea împreună cu medicamente hepatotoxice (de exemplu, paracetamol) nu este recomandată, deoarece combinația poate duce la un risc crescut de leziuni hepatice.
- Utilizarea împreună cu pasireotid nu este recomandată, deoarece combinația poate cauza prelungirea intervalului QT la pacienți cu tulburări cunoscute de ritm cardiac.
- Consumul de alcool trebuie evitat
- Atenționare cu privire la excipienți - lactoză pentru pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

##### **1. Monitorizarea funcției suprarenale**

- Nivelurile de cortizol seric sau plasmatic și/sau salivar și/sau de cortizol liber urinar trebuie monitorizate în decurs de o săptămână de la inițierea tratamentului cu ketoconazol. Doza poate fi crescută cu 200 mg la fiecare săptămână până la o lună dacă nivelurile de cortizol liber urinar și/sau de cortizol plasmatic depășesc 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 țintă și este stabilită doza eficace de ketoconazol, monitorizarea poate fi efectuată la intervale de 3 - 6 luni.
- Toți pacienții trebuie monitorizați și informați asupra semnelor și 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 și, dacă este necesar, trebuie inițiată substituția cu corticosteroizi. Tratamentul cu ketoconazol poate fi reluat ulterior la o doză mai mică.

## **2. Monitorizarea funcției hepatice**

- măsurarea AST, ALT, gamma GT, fosfatazei alcaline și bilirubinei trebuie efectuată:

- săptămânal timp de o lună după inițierea tratamentului
- apoi lunar timp de 6 luni
- săptămânal pe parcursul unei luni ori de câte ori este crescută doza.

În cazul unei creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice mai mici de 3 ori limita superioară a valorilor normale, testele funcționale hepatice trebuie monitorizate mai frecvent, iar doza zilnică trebuie redusă cu cel puțin 200 mg.

## **3. Monitorizarea intervalului QTc**

- EKG trebuie repetat în decurs de o săptămână după începerea tratamentului

- Ulterior, conform indicațiilor clinice.

- În cazul administrării concomitente a unui medicament cu efect cunoscut de creștere 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 creșteri a nivelurilor enzimelor hepatice egale cu sau mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu ketoconazol trebuie oprit imediat și nu trebuie reluat din cauza riscului de hepatotoxicitate gravă.

## **VIII. Prescriptori**

Tratamentul trebuie inițiat de un medic în specialitatea endocrinologie dintr-o clinică universitară, apoi poate fi continuat și de medicul endocrinolog din teritoriu.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

## **Definiția afecțiunii**

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutații la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

## **I. Indicație terapeutică**

Risdiplam este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q (atrofie musculară spinală/AMS) la pacienți cu un diagnostic clinic, confirmat genetic, de AMS tip 1, tip 2 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 experiență în managementul pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu risdiplam.

Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

## **II.A. Criterii de includere în tratament**

### **Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2 și Tip 3**

#### **a. Obiectivele tratamentului**

Creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătățirea/menținerea funcției motorii, dobândirea achizițiilor motorii și ameliorarea funcției respiratorii, (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente).

#### **b. Criterii de inițiere a tratamentului**

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

- confirmarea genetica a bolii prin prezența unei mutații (deleții) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.

- existența unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2
- existența acordului informat al pacientului/reprezentanților lui legali

SAU UNUL DINTRE

- pacienți simptomatici/presimptomatici care au fost deja inițiați pe tratamentul cu risdiplam în alte centre și doresc să îl continue (de exemplu în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultimă instanță).

- pacienți 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, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de inițiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam la ~ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.

#### **II.B. Criterii de excludere**

##### **Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3**

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situații:

- pacienți cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
- pacienți care în momentul inițierii necesită ventilație asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost inițiați în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanță.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- pacienți care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen care nu a fost întrerupt din motive medicale.

#### **III. Tratament**

Risdiplam este un modulator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutațiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.

Deficitul de proteină SMN funcțională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori și slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

##### **Doze și algoritm de administrare**

Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcție de vârstă și greutatea corporală.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Schema de administrare în funcție de vârstă și greutatea corporală

##### **Vârsta și greutatea corporală Doza zilnică recomandată**

| Vârsta*) și greutatea corporală | Doza zilnică recomandată |
|---------------------------------|--------------------------|
|---------------------------------|--------------------------|

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| Nou-născuți și 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-născuții prematuri.

\*\*) Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou-născuții 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 îngrijește despre modul în care se pregătește doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptați, 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 seringă pentru administrare orală.**

**Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală și pregătită o nouă doză.**

**Dacă soluția de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă și săpun.**

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghițit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiți și are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă în 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 puțin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă și se va administra următoarea doză, la ora programată obișnuită din ziua următoare.

**Dacă o doză nu este înghițită 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 obișnuită.

### **Vârșnici**

Pe baza datelor limitate provenite de la subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

### **Insuficiență renală**

Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienți. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență renală.

### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost investigați și pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.



## **Sugari**

Utilizarea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni a fost susținută de datele de farmacocinetică și siguranță provenite de la copii cu vârsta de 16 zile și peste.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou-născuții cu vârsta mai mică de 16 zile

**Notă:** Pacienții tratați cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declarației de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).

## **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (lista excipienților se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului).

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **Potențială toxicitate embrio-fetală**

În studiile efectuate la animale a fost observată apariția toxicității embrio-fetale. Pacienții cu potențial reproductiv trebuie informați cu privire la riscuri și trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex feminin, și 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex masculin. Înainte de inițierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezența sarcinii la pacientele cu potențial fertil.

### **Efecte potențiale asupra fertilității masculine**

Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. Înainte de a se iniția tratamentul, trebuie purtată o discuție despre strategiile de preservare a fertilității cu pacienții de sex masculin având potențial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilității masculine nu au fost investigate la om.

### **Toxicitate retiniană**

Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranță nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanța 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 pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie genică SMN1, nu a fost încă stabilit.

Pe baza analizei primare a studiului JEWELFISH, profilul de siguranță al Evrysdi în tratamentul pacienților cu AMS, tratați anterior, cu alte terapii modificatoare de boala cărora li s-a administrat Evrysdi timp de până la 59 de luni (inclusiv cei tratați anterior cu nusinersen [n = 76] sau cu onasemnogen abeparvovec [n = 14]) este în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții tratați doar cu Evrysdi.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

### **VI.I. Monitorizarea pacientului**

#### **A. Pacienți cu AMS Tip 1**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluările motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) -

Secțiunea 2

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fișei Inițiale și Fișei de follow-up.

**1. Date generale:**

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare)/NU.

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare "cough-assist.": DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă.

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă,
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie,
- VSH, proteina C reactivă.

**B. Pacienți cu AMS tip 2 sau 3**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat 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)

- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).

- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**1. Date generale:**

- data apariției simptomelor.
- data diagnosticului.
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății.
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO) - pacienții pediatrici.

- scolioză: DA/NU.

- retracții musculare: DA (și localizare)/NU.

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă.

### **3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- VSH, proteina C reactivă.

### **VI.II. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului**

#### **A. Pacienți care nu au achiziționat poziția șezând fără sprijin:**

##### **a. Evaluarea funcției musculare**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului: se va face la 12 luni și apoi la 24 luni de la începerea terapiei.

##### **Pacienții pediatrici (< 18 ani):**

- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (ex. susține capul da/nu, stă în poziție șezând da/nu; se deplasează da/nu).

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2

- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

##### **Pacienții adulți:**

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)

- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

##### **b. Evaluarea funcției respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

##### **c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori).

- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

#### **B. Pacienți care au achiziționat poziția șezând fără sprijin sau pacienți ambulanți**

##### **a. Evaluarea funcției musculare:**

- în vederea stabilirii eficacității 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)

- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6 MWT).

- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

##### **b. Evaluarea funcției respiratorii:**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.

- spirometria ( $\geq 5$  ani)/PCF: FVC și FEV1.

##### **c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.

- necesitatea internărilor pentru infecții 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 complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, întârzierea cu mai mult de 30 zile la programările de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate.

Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

### **VII.B. Specifice**

#### **Pacienți cu AMS Tip 1**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers tarat, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

#### **Pacienți cu AMS Tip 2 sau Tip 3**

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

1) Se constată o scădere de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).

- La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă apare o scădere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri.

- La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă apare o scădere cu > 2 puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

2) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilație, > 21 de zile consecutive continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

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

## **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie care profesează în cadrul centrelor acreditate în derularea programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24 - amiotrofia spinală.

Inițierea tratamentului - în cazul pacienților minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienții/părinții (în cazul sugarilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați/susținuți în cursul primelor administrări de risdiplam.

1. Dosarul pacientului este realizat și păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituției, recomandarea pentru inițierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului și evaluarea eligibilității.

2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienții minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitățile neurologie pediatrică sau pediatrie.

3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienții adulți atât la inițierea cât și la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.

4. Medicul curant are obligația să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatic evoluția bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

#### **Centre acreditate în derularea programului național de boli rare - componenta P6.24 amiotrofia spinală:**

##### **Centre pentru pacienții AMS pediatrici:**

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Profesor Doctor Alexandru Obregia" - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii "Dr. Nicolae Robănescu" București
- Spitalul Clinic Județean de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu" Timișoara - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria" Iași - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică

##### **Centre pentru pacienții AMS adulți:**

- Institutul Clinic Fundeni - Secția Clinică de Neurologie II
- Spitalul Clinic de Urgență "Prof. Dr. Agrippa Ionescu" Balotești - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș - Secția Clinică de Neurologie I
- Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brinzeu" Timișoara - Secția Clinică Neurologie II
- Spitalul Clinic Căi Ferate - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic de Urgență "Prof. Dr. Nicolae Obl" Iași - Secția Clinică Neurologie I

**Protocol terapeutic corespunzător poziției 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. Indicație 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 acțiune, și care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.

**II. Diagnosticul de astm**

Diagnostic de astm conform Ghidului roman de management al astmului, Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) și Ghidului Societății Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezența simptomelor de astm și a minim unul dintre următoarele criterii:

- creșterea VEMS post-bronhodilatator (20 - 30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL și minimum 12% din valoarea inițială
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni
- fracția de oxid de azot în aerul expirat (FENO) de minim 50 părți per miliard
- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentrația de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% față de valoarea inițială)

Diagnosticul poate fi stabilit și anterior, dacă există documentația aferentă.

**III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):**

1. Vârsta peste 18 ani (adulți)
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 acțiune timp de minimum 3 luni
  - b) tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant
  - c) managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
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 substanțele active sau la oricare dintre excipienți
2. Refuzul pacientului.
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

**V. Tratament**

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopiriniu 87 µg/5 µg/9 µg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).

## VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test și Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr 1), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie).

Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.

Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaționale (Inițiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obținerii unui control bun al astmului, cu absența exacerbărilor în ultimul an, se poate cobori o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinație dublă CSI/BADLA în doze similare.

## VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse sau a absenței beneficiului.
3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaționale de reducere a tratamentului în cazul obținerii controlului astmului.

În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului și apariția exacerbărilor.

## VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

## IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie și imunologie clinică sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

## Anexa Nr. 1

### 1. Definiții și abrevieri

Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obișnuit, și care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.

Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:

- cură de corticoterapie sistemică
- prezentare de urgență la UPU
- spitalizare de urgență

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

ACT = Asthma Control Test

ACQ = Asthma Control Questionnaire

### 2. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori

| Adulți (> 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   | $\geq 800$  |
| Ciclesonidă (HFA)           | 80 - 160   | 160 - 320   | $\geq 320$  |
| Fluticazonă furoat (DPI)    | 100        | n/a         | 200         |
| Fluticazonă propionat (DPI) | 100 - 250  | 250 - 500   | $\geq 500$  |
| Fluticazonă propionat (HFA) | 100 - 250  | 250 - 500   | $\geq 500$  |
| Mometazonă furoat           | 110 - 220  | 220 - 440   | $\geq 440$  |
| Triamcinolon acetonid       | 400 - 1000 | 1000 - 2000 | $\geq 2000$ |

### 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 faceți la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la școală sau acasă?                                                                                   |                          |                             |                                     |                     |
| Tot timpul                                                                                                                                                                                                                            | Majoritatea timpului     | O parte din timp            | Puțin timp                          | Niciodată           |
| 1                                                                                                                                                                                                                                     | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| 2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?                                                                                                                                                            |                          |                             |                                     |                     |
| 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-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare sau durere în piept)? |                          |                             |                                     |                     |
| 4 sau mai multe nopți pe săptămână                                                                                                                                                                                                    | 2 - 3 nopți 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 ați utilizat medicația 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 puțin   | Deloc               |
| 1                                                                                                                                                                                                                                     | 2                        | 3                           | 4                                   | 5                   |
| 5. Cum ați evalua controlul pe care l-ați 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 și 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-ați trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului? | 0 | Niciodată     |
|                                                                                        | 1 | Rareori       |
|                                                                                        | 2 | De puține 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-ați trezit dimineața?                                                                                                                                            | 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 ați fost, în general, în activitățile dvs. din cauza astmului?                                                                                                                                                  | 0 | Deloc limitat/ă                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 | Foarte puțin limitat/ă                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 | Puțin 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 ați simțit, în general, din cauza astmului?                                                                                                                                                                    | 0 | Deloc                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 | Foarte puțină                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 | Puțină                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 | Moderată                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 4 | Destul de multă                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 5 | Multă                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 6 | Foarte multă                                           |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, un hârâit în piept?                                                                                                                                                                               | 0 | Niciodată                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 | Rareori                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 | Puțin 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/inhalații cu bronhodilatator cu acțiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi?<br>(Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această întrebare, vă rugăm să cereți ajutor) | 0 | Deloc                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 1 | 1 - 2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile          |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 2 | 3 - 4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile          |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 3 | 5 - 8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile          |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 4 | 9 - 12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile         |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 5 | 13 - 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | 6 | Mai mult de 16 pufuri/inhalații 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. Indicație 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 disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV postbronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI

- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (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 excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.

- Simptome respiratorii (dispnee) prezente

- Absența 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 duală: corticosteroid inhalator/beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune/beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durată tratamentul cu o terapie inhalatorie duală)

4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență 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 combinație 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 combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

## **IV. Criterii de excludere**

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți

2. Refuzul pacientului

3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

## **V. Tratament**

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopirioniu 87 μg/5μg/9μg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare.

Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și 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 reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

### **VIII. Contraindicații**

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

### **IX. Medici prescriptori**

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

## **Anexa Nr. 2**

### **1. Definiții și abrevieri**

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune

GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa 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 respirație grea doar la efort mare                                                                                                                                               |
| 1    | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină                                                                                                          |
| 2    | Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3    | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat                                                                         |

|   |                                                                                                     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă,sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație 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 tușesc niciodată                                                                             | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții                      |      |
| Nu am secreții/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 desfășurarea activităților casnice |      |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților                                             | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza             |      |
| Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele                                        | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare              |      |
| Am multă energie                                                                                | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc                                          |      |
| <b>Scorul Total</b>                                                                             |             |                                                              |      |

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 323 cod (R03AL11): DCI FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIUM + BUDESONIDUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.

#### **I. Indicație 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 disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV postbronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI

- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (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 excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.

- Simptome respiratorii (dispnee) prezente

- Absența 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 duală: corticosteroid inhalator/beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune/beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durată de tratament cu o terapie inhalatorie duală)

4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență 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 combinație 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 combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

#### **IV. Criterii de excludere**

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți

2. Refuzul pacientului

3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

#### **V. Tratament**

Formoterolum + Glicopirionium + Budesonidum 5 μg/7,2 μg/160 μg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului**

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1 - 3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și 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 reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

#### **VIII. Contraindicații**

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

#### **IX. Medici prescriptori**

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

### **Anexa**

#### **1. Definiții și abrevieri**

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian.

Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune

GLI = Global Lung Inițiativa, Inițiativa 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 respirație grea doar la efort mare                                                                                                                                               |
| 1    | Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină                                                                                                          |
| 2    | Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu |
| 3    | Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat                                                                         |
| 4    | Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac                                                                                |

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație 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 tușesc niciodată                                                                             | 0 1 2 3 4 5 | Pieptul meu este plin de mucus/secreții                      |      |
| Nu am secreții/mucus                                                                            | 0 1 2 3 4 5 | Îmi simt pieptul foarte încărcat                             |      |
| Nu îmi simt pieptul încărcat deloc                                                              | 0 1 2 3 4 5 | Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările              |      |
| Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scările                                              | 0 1 2 3 4 5 | Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice |      |
| Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților                                             | 0 1 2 3 4 5 | Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza             |      |
| Sunt încrezător să plec de acasă în                                                             | 0 1 2 3 4 5 | Nu pot dormi din cauza condiției mele                        |      |

|                      |             |                     |  |
|----------------------|-------------|---------------------|--|
| ciuda condiției mele |             | pulmonare           |  |
| Am multă energie     | 0 1 2 3 4 5 | Nu am energie deloc |  |
| <b>Scorul Total</b>  |             |                     |  |

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.322/909/2022 de la data de 4 noiembrie 2022.

**Descrierea afecțiunii:**

**1. Hemofilia dobândită este o afecțiune care poate apărea spontan la pacienții fără antecedente personale și familiale pentru hemoragii.**

**În această situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagulării.**

Incidența 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 coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, postpartum):

- malignități, aproximativ 11,8%
- autoimunitate, aproximativ 11,6%
- sarcina, aproximativ 8,5%.
- 52% din cazuri sunt de natura idiopatica

Hemofilia dobândită este caracteristică adulților, rareori fiind prezenta la copii, vârsta mediană a pacienților 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 proporțională cu acesta.

În prezența unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor.

Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare.

Evoluția este gravă, aproximativ 80 - 90% dintre cazuri prezentând hemoragii grave (amenințătoare de viață).

Rata mortalității pentru hemofilia dobândită este estimată a fi între 8 - 42%.

Conform convențiilor internaționale:

- un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU
- un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU.

**I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:**

**Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienților adulți cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii față de factorul VIII.**

**II. CRITERII de INCLUDERE ÎN TRATAMENT:**

Pacienți adulți cu hemofilie dobândită determinată de anticorpii față de factorul VIII, cu episoade hemoragice în prezența unei anamneze hemofilice negative, cu titru de anticorpi inhibitori ( high-responder sau low-responder).

**III. CRITERII DE EXCLUDERE:**

- Hipersensibilitate la substanța activă susoctocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: zaharoză, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, trometamol, clorhidrat de trometamol, citrat de sodiu, polisorbit 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții copii și adolescenți

**IV. TRATAMENT**

(doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

**1. Doze**

Doza, frecvența administrării și durata tratamentului cu SUSOCTOCOG ALFA depind de localizarea, gradul și severitatea episodului hemoragic, activitatea țintă a factorului VIII și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități (U), care sunt derivate dintr-un standard intern care a fost calibrat cu standardul actual al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru produsele conținând factor VIII.

**O unitate (U) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un l de plasmă umană normală.**

**Doza inițială de SUSOCTOCOG ALFA recomandată este de 200 U per kilogram corp, administrat prin injecție intravenoasă.**

Doza inițială necesară de SUSOCTOCOG ALFA pentru un pacient este calculată utilizând formula următoare:

**DOZA ÎNIȚIALĂ (U/kg) ÷ CONCENTRAȚIA MEDICAMENTULUI (U/flacon) × GREUTATE (kg) = NUMAR DE FLACOANE**

Exemplu pentru un pacient de 70 kg, numărul de flacoane necesare pentru doza inițială va fi calculat astfel: **200 U/kg ÷ 500 U/flacon × 70 kg = 28 flacoane**

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activității factorului VIII (de menținut în limitele recomandate) și pe răspunsul clinic obținut după cum urmează:

**Tabel 1**

**a. Faza inițială:**

| Tipul sângerării                                | Activitatea țintă necesară de factor VIII (unități pe dl sau % din normal) | Doza inițială (unități pe kg) | Doză ulterioară                           | Frecvența de administrare a dozelor ulterioare și durata administrării |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Hemoragie musculară superficială ușoară până la | > 50%                                                                      | 200                           | Dozele ulterioare se determină în funcție | Se repetă la interval de 4 - 12 ore,                                   |



|                                                                                                                        |       |  |                                                                                               |                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| moderată/fără<br>compromitere<br>neurovasculară și<br>hemoragie articulară                                             |       |  | de răspunsul clinic și<br>pentru a menține<br>activitatea țintă<br>necesară de factor<br>VIII | frecvența poate fi<br>ajustată în funcție de<br>răspunsul clinic și<br>activitatea măsurată a<br>factorului VIII |
| Hemoragie majoră<br>moderată sau severă<br>intramusculară,<br>retroperitoneală,<br>gastrointestinală,<br>intracraniană | > 80% |  |                                                                                               |                                                                                                                  |

#### **b. Faza de vindecare:**

După ce se obține răspunsul în privința hemoragiei, de obicei în primele 24 de ore, se continuă tratamentul cu Susoctocog Alfa cu o doză care menține activitatea necesară de FVIII la 30 - 40% până când hemoragia este controlată.

Activitatea sanguină maximă a FVIII nu trebuie să depășească 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 experiență în tratamentul hemofiliei.

Medicamentul se administrează numai pacienților internați.

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. REACȚII ADVERSE, ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

Hipersensibilitate sau reacțiile alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepături la locul injectării, frisoane, eritem facial, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing), sunt posibile și pot progresa spre anafilaxie severă (inclusiv șoc)

Pacienții cu hemofilie dobândită pot dezvolta anticorpi inhibitori față de factorul VIII porcin. Anticorpii inhibitori, inclusiv răspunsurile anamnestic, pot duce la o lipsă a eficacității.

#### **VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

**Activitatea factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa.**

Activitatea factorului VIII se monitorizează înainte și la 30 de minute după dozele ulterioare; consultați **Tabelul 1** din secțiunea **IV.1.a. Faza Inițială și IV.1.b Faza de vindecare** pentru activitatea țintă necesară de factor VIII recomandată.

**Este recomandată utilizarea testului de coagulare monofazic pentru factorul VIII, așa cum a fost utilizat în determinarea potenței și a ratei medii de recuperare a Susoctocog Alfa.**

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activității factorului VIII (de menținut în limitele recomandate) și pe răspunsul clinic obținut.

#### **VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster.
- Apariția anticorpilor inhibitori față de factorul VIII porcin și lipsa eficacității.

#### **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 unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 325 cod (A16AX18): DCI LUMASIRANUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

#### **Introducere**

Scopul actualului protocol este de a prezenta indicația terapeutică a Lumasiranului la pacienții cu hiperoxalurie primară tip 1 din România, precum și etapele necesare pentru inițierea, ajustarea, monitorizarea și oprirea tratamentului.

**HIPOEROXALURIA PRIMARĂ (HP)** este o boală genetică rară, cronică debilitantă. HP este cauzată de anomalii sau defecte ale unor enzime hepatice specifice, care determină producția exagerată de oxalat. Astfel, singura strategie de prevenție primară este de a reduce producția hepatică de oxalat. Oxalatul nu poate fi metabolizat și este excretat în principal de către rinichi. Excreția urinară excesivă de oxalat provoacă urolitiază recurentă, nefrocalcinoză, insuficiență renală acută, infecții de tract urinar, insuficiență renală progresivă. Odată cu declinul ratei de filtrare glomerulară pacienții dezvoltă **oxaloză sistemică**, afecțiune multiorganică care se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificative. Oxaloza sistemică rezultă din depozitarea sistemică a cristalelor de oxalat de calciu, care nu mai pot fi excrete de rinichii bolnavi, la nivelul altor organe precum ochi, inimă, vasele de sânge, măduva osoasă, nervi periferici, tiroidă, articulații și oase. Manifestările clinice ale hiperoxaluriei primare sunt heterogene în funcție de vârsta debutului bolii, tipul de prezentare, severitatea hiperoxaluriei, rata de progresie a insuficienței renale. Astfel, prezentarea clinică variază de la nefrocalcinoză infantilă, incapacitatea de creștere și de a lua în greutate, insuficiență renală, în cazul copiilor, la litiază recurentă sau boală renală cronică în stadiul final în cazul adulților. Formele infantile și cele apărute în copilărie sunt cele mai severe forme ale acestei afecțiuni. Conform datelor din literatura de specialitate, au fost identificate 3 tipuri ale acestei boli: hiperoxaluria primară de tip 1, tip 2 și tip 3, clasificarea efectuându-se în funcție de enzima hepatică deficientă. Întrucât hiperoxaluria primară este cauzată de un defect enzimatic hepatic, tratamentul curativ poate fi reprezentat de transplantul dublu hepato-renal, cu riscurile asociate.

**HIPOEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1)** este o boală genetică rară cu transmitere autozomal recesivă, determinată de existența unor **mutații în gena AGXT** localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatura de specialitate), care asociază **disfuncția enzimei hepatice peroxizomale, alanin-glyoxylataminotransferază (AGT)**. Hiperoxaluria

primară de tip 1 este cel mai frecvent diagnosticată (70 - 80% dintre toate cazurile de HP), iar manifestările clinice sunt cele mai severe. Reducerea activității enzimei AGT sau absența acesteia determină imposibilitatea de transformare a glioxilatului în glicină, rezultând un exces de glioxilat care se transformă în oxalat. Hiperproducția hepatică de oxalat are drept rezultat formarea cristalelor de oxalat-monohidrat de calciu. Din cauza insolubilității oxalatului de calciu, se formează **calculi renali**, apare **nefrocalcinoza**, inflamație și fibroză renală, cu insuficiență renală progresivă. Reducerea funcției renale conduce la acumulare sistemică de oxalat de calciu, formarea de depozite extrarenale de oxalat, mai ales la nivelul cordului, pereților arteriali și venoși, oaselor, măduvei osoase etc. Nefrolitiază și oxaloza sistemică se pot manifesta încă din timpul primului an de viață. Cei mai mulți pacienți prezintă colici renale sau hematurie între vârstele de 2 și 10 ani și insuficiență renală înaintea vârstei de 20 de ani. Această afecțiune este responsabilă pentru 1% dintre cazurile de insuficiență renală cronică terminală manifestată la copiii din Europa. Datele din literatura de specialitate atestă că peste 50% dintre pacienții la care debutul simptomelor apare la vârsta adultă, prezintă insuficiență renală în stadiu terminal în momentul diagnosticului HP1.

### **I. Indicația 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. Pacienți din toate categoriile de vârstă, diagnosticați cu hiperoxalurie primară tip 1 (HP1) care au semnat declarație de consimțământ informat pentru tratamentul cu Lumasiran.

#### **Tabloul clinic și paraclinic al HP1**

Hiperoxaluria primară de tip 1 trebuie suspectată în condițiile existenței următoarelor caracteristici clinice și paraclinice:

#### **A. Caracteristici clinice și modificări imagistice:**

- **Nefrolitiază recurentă.** Examinarea ultrasonografică renală evidențiază adesea mai mulți calculi radioopaci bilaterali (tomografia computerizată și radiografia reno-vezicală pot demonstra aspecte similare).
- **Nefrocalcinoza.** La copiii mai mari sau la adulți, cele mai afectate sunt regiunile cortico-medulare, în timp ce sugarii este mai probabil să prezinte nefrocalcinoză difuză, cu puțini calculi sau fără calculi observabili.
- **Copil cu un prim calcul renal.**
- **Copil mai mic de 12 luni cu insuficiență de dezvoltare și funcție renală alterată**
- **Boală cronică de rinichi sau insuficiență renală în stadiu terminal la orice vârstă, cu antecedente de calculi renali sau nefrocalcinoză**
- **Litiază renală cu calculi compuși exclusiv din oxalat-monohidrat de calciu**
- **Prezența cristalelor de oxalat în orice fluid sau țesut biologic**

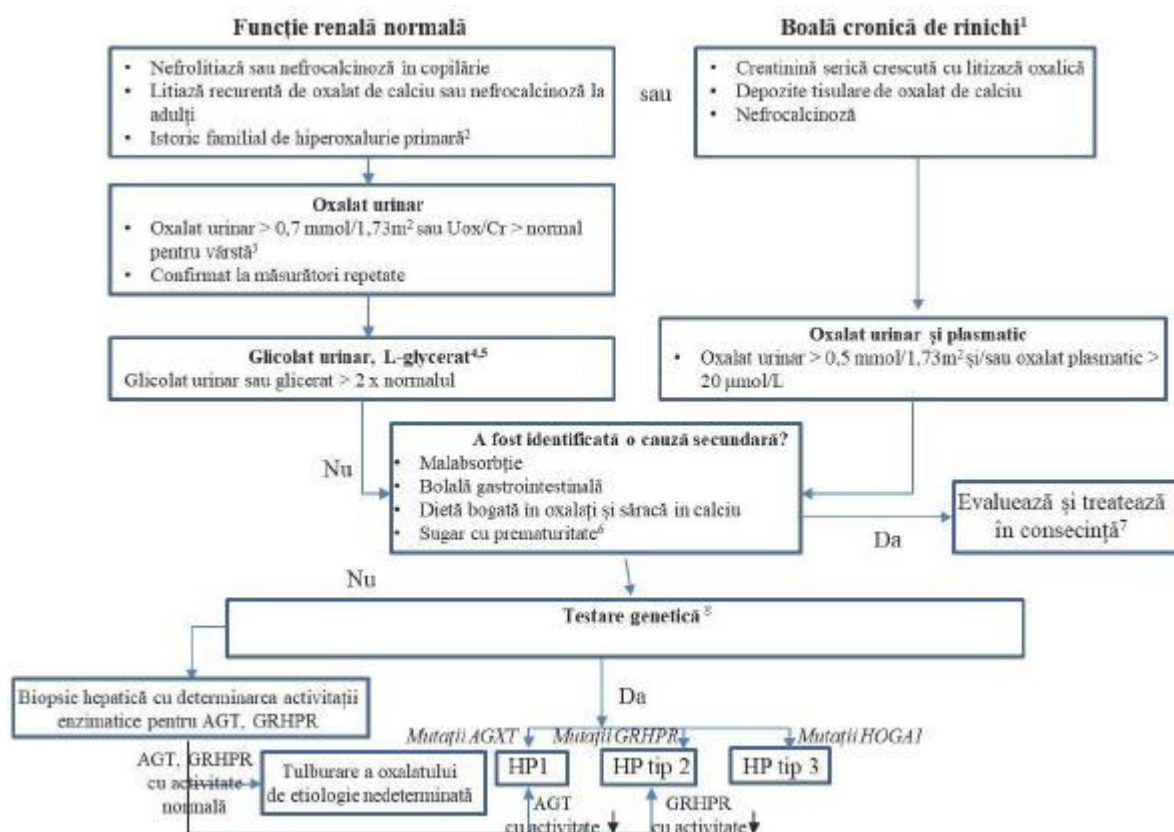
#### **B. Modificări de laborator**

- Excreție urinară crescută de oxalat în mod persistent  $> 0,7 \text{ mmol/1,73 m}^2/\text{zi}$  sau peste intervalul/intervalele de referință legate de vârstă.
- Concentrație crescută de acid glicolic urinar (glicolat): apare la aproximativ 75% dintre cazurile de HP1.
- Concentrație plasmatică crescută de oxalat. Persoanele cu HP1 și funcție renală normală au de obicei valori normale sau ușor crescute. Valorile substanțial crescute devin regulă atunci când rata de filtrare glomerulară este  $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Concentrațiile de oxalat în plasmă  $> 50 \text{ } \mu\text{mol/L}$  sunt foarte sugestive pentru HP1.

### C. Testarea genetică

• Vine în sprijinul confirmării diagnosticului clinic prin identificarea mutațiilor genetice în gena AGXT localizată pe banda cromozomului 2q37.3 (status homozigot, heterozigot compus sau heterozigot simplu, boala fiind prezentă în aceste situații conform datelor din literatura de specialitate)

**Algoritm de evaluare diagnostică al Hiperoxaluriei primare (adaptat după Edvardsson VO et al. *Pediatr Nephrol* 2013; *Pediatr 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<sup>2</sup> sau creatinina serică mai mare sau egală cu de două ori normalul pentru vârstă.

2. Ghidul nu abordează diagnosticul prenatal [121, 122].

3. Proporția oxalat-creatinină în urină la copiii sănătoși variază continuu în funcție de vârstă.

4. Măsurătorile de oxalat în urină și plasmă și glicolați în urină pentru teste de diagnostic trebuie obținute în timp ce pacientul nu primește suplimente de piridoxină sau vitamine.

5. Creșterea glicolatului în urină în prezența hiperoxaluriei este sugestivă, dar nu poate diagnostica hiperoxaluria primara de tip 1 (HP 1). Creșterea 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 nutriție parenterală care conține aminoacizi. Raportul scade atunci când copiii prematuri primesc doar soluții de glucoză și electroliți.

7. Când se suspectează o cantitate foarte mare de oxalat sau un nivel scăzut de calciu alimentar ca fiind cauza hiperoxaluriei, dieta trebuie corectată și 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 mutație, este posibil ca mutații de reglare sau intronice profunde sa fie cea doua mutație nedetectată. În astfel de cazuri, descoperirea unei singure mutații asociate bolii în contextul unui fenotip tipic susține diagnosticul clinic de HP.**

## **II.2. Criterii de excludere**

Criteriile de excludere se aplica anterior inițierii Lumasiranului.

1. Lipsa confirmării diagnosticului de HIPEROXALURIA PRIMARĂ de Tip 1 (HP1).
2. Contraindicații: hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

## **III. Tratamentul cu LUMASIRAN 189 mg/ml, soluție injectabilă**

Lumasiran este un acid ribonucleic dublu catenar interferent (small-interferingRNA) care reduce nivelul glicolat-oxidazei (GO) având ca țintă acidul ribonucleic mesager (mRNA) pentru gena hidroxi-acid oxidazei 1 (HAO1) din hepatocite, prin intermediul interferenței ARN-ului. Nivelurile scăzute de enzimă GO reduc cantitatea de glioilat disponibilă, un substrat pentru producția de oxalat. Rezultatul terapeutic este de reducere a concentrațiilor de oxalat din urină și din plasmă, cauza subiacentă a manifestării bolii la pacienții cu HP1. Întrucât enzima GO se află în amonte față de enzima alanin-glioilat-aminotransferază deficitară, care cauzează HP1, mecanismul de acțiune al Lumasiran este independent de mutația subiacentă a genei AGXT.

### **1. Compoziția și forma farmaceutica**

Fiecare ml de soluție conține Lumasiran sodic echivalent a 189 mg Lumasiran.

Fiecare flacon conține 94,5 mg Lumasiran.

Soluție pentru injecție subcutanată.

### **2. Posologie și mod de administrare**

• **Doza recomandată constă în 3 doze de încărcare administrate o dată pe lună, urmate de doze de întreținere începând de la o lună după ultima doză de încărcare, așa cum este indicat în Tabelul 1.**

• Schema terapeutică se stabilește în funcție de greutatea corporală. Doza administrată pacientului (în mg) și 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) împărțită la concentrație (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.

| <b>Greutate corporală</b> | <b>Doză de încărcare</b>                                                        | <b>Doză de întreținere (începe la o lună după ultima doză de încărcare)</b>                                                                                             |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 și sub 20 kg  | 6 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze<br>(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<br>(luna 4 administrare, luna 5 pauza, luna 6 pauza, luna 7 administrare etc.) |
| 20 kg și mai mult         | 3 mg/kg o dată pe lună, timp de 3 doze<br>(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<br>(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 soluție gata de utilizare, într-un flacon unidoză.

- Volumul necesar de LUMASIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate, așa 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 injecție este de 1,5 ml. Dozele care depășesc 1,5 ml trebuie administrate sub formă de injecții multiple (doza totală împărțită în mod egal între

- seringi, fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului injectării, determinat de volumul injecției.

- **Perioada de tratament**

Tratament cronic. Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **IV.1 Grupe speciale de pacienți**

###### **Vârșnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

###### **Insuficiență hepatică**

Nu au fost efectuate studii cu Lumasiran la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu creștere temporară a valorii bilirubinei totale (bilirubina totală  $> 1,0$  până la  $1,5 \times \text{LSVN}$ ). Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

###### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) între 60 și  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau moderată (RFG<sub>e</sub> între 30 și 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienți cu insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> = 15 - 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), boală renală în stadiu terminal (RFG<sub>e</sub>  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sau cărora li se efectuează dializă. Monitorizarea siguranței este justificată la tratarea pacienților cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal.

###### **Copii și adolescenți**

La pacienții cu vârsta sub 1 an, sunt disponibile date limitate. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți.

##### **IV.2 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

- Nu au fost efectuate studii clinice privind interacțiunile medicamentoase. Studiile in vitro indică faptul că Lumasiran nu este un substrat sau un inhibitor al enzimelor citocromului P450 (CYP). Nu este de așteptat ca Lumasiran să interfere cu enzimele CYP sau să moduleze activitatea transportorilor de medicamente.

- Utilizarea concomitentă a piridoxinei nu a influențat în mod semnificativ farmacodinamica sau farmacocinetica Lumasiran.

#### **V. Reacții adverse**

Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost reacția la locul injectării (32%).

Informațiile cu privire la reacțiile adverse asociate cu Lumasiran, care au fost obținute din studiile clinice, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt codificate ca termeni preferați (TP) în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) Med DRA și sunt prezentate în funcție de frecvență. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ).

Tabelul 2: Reacții adverse

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                | Reacție adversă                                       | Frecvență        |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------|
| Tulburări gastrointestinale                              | Dureri abdominale <sup>a)</sup>                       | Foarte frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacții la nivelul locului de injectare <sup>b)</sup> | Foarte frecvente |

<sup>a)</sup> Include dureri abdominale, dureri în regiunea superioară a abdomenului, dureri în regiunea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal și sensibilitate abdominală.

<sup>b)</sup> Includ reacții la nivelul locului de injectare: eritem, dureri, prurit, tumefiere, disconfort, modificare a culorii pielii, formare a unei mase la nivelul locului de injectare, indurație, erupție cutanată, echimoze, hematom și exfoliere la nivelul locului de injectare.

## VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

În monitorizarea tratamentului cu LUMASIRAN se urmărește ameliorarea/reducerea ratei de deteriorare a tabloului clinic al bolii prin parametrii biochimici.

### • Recomandări generale de monitorizare:

| Tip de monitorizare         | Modalitate                                                                                                                 | Periodicitate                                                                                                  |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Generală</b>             | Anamneză<br>Examen clinic complet                                                                                          | Inițial și la fiecare reevaluare                                                                               |
| <b>Analize de laborator</b> | Probe de sânge:<br>- Creatinină, RFG <sub>e</sub> , acid uric, uree, ionogramă, AST, ALT, bilirubină totală<br>- Hemogramă | În mod regulat, frecvența depinzând de stadiul BCR sau de situația 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 inițierea tratamentului, ulterior la interval de 3 luni                                                     |
|                             | Alți biomarkeri serici și urinari în funcție de stadiul bolii                                                              |                                                                                                                |
| <b>Imagistică</b>           | Ecografie abdomino-pelvină                                                                                                 | Inițial, la fiecare 6 luni și în caz de necesitate                                                             |
|                             | CT abdomino-pelvin nativ                                                                                                   | Inițial, ulterior anual sau în caz de necesitate                                                               |
|                             | CT toracic pentru evaluarea calcificărilor cardiace, vasculare                                                             | Pentru pacienții cu RFG <sub>e</sub> $< 30$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> și ori de câte ori se consideră necesar |
|                             | Radiografii osoase                                                                                                         | Pentru pacienții cu RFG <sub>e</sub> $< 30$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> și ori de câte ori se consideră necesar |

|                                    |                                                                                                                                                  |                                                                                                      |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Ecografie cardiacă                                                                                                                               | Inițial, ulterior în caz de necesitate                                                               |
| <b>Examinare multidisciplinară</b> | Evaluare urologică, cardiologică, hematologică, oftalmologică, endocrinologică, neurologică, etc. în funcție de stadiul bolii și datele clinice. | Atunci când RFG <sub>e</sub> < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> și ori de câte ori se consideră necesar |

Abrevieri: RFG<sub>e</sub>- rată de filtrare glomerulară estimată; AST- aspartataminotransferaza; ALTalanilaminotransferaza; BCR- boală cronică de rinichi; CT- tomografie computerizată

Se recomandă evaluarea INIȚIALĂ după primele 4 luni de tratament consecutiv, urmată de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.

• **Criterii de continuare a tratamentului**

1. Menținerea consimțământului și a complianței la tratament a pacientului
2. Starea clinică a pacientului permite administrarea terapiei în condiții de siguranță
3. Probele biologice permit continuarea administrării terapiei în condiții de siguranță.

• **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 și biochimic la tratament (**concentrația urinară de oxalat pe o perioadă de 24 de ore ajustată în funcție de suprafața corporală, RFG<sub>e</sub>, creatinina, albumina sau alți biomarkeri disponibili**)
2. Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
3. Toxicitate semnificativă
4. Decizia medicului
5. Decizia pacientului

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, urologie, pediatrie și genetică medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 326 cod (B01AC21-HTAPCT): DCI TREPROSTINILUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

**I. Indicații 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 pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III sau IV, considerați inoperabili sau cu HTAPCT recurentă sau persistentă postoperator (trombendarterectomie), ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum stimulatori de guanilat-ciclază, antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5)

**II. Diagnostic**

1. Diagnosticul de HTAPCT presupune:
  - a. prezența hipertensiunii pulmonare precapilare obiectivată prin cateterism cardiac drept (Presiunea medie în artera pulmonară > 20 mmHg, Presiunea capilară < 15 mmHg, Rezistența vasculară pulmonară >2 unități Wood.



b. Cel puțin 3 luni de anticoagulare permanentă eficientă  
c. Confirmarea defectelor de perfuzie în circulația arterială pulmonară prin CT torace cu contrast sau scintigrafie pulmonară de perfuzie sau angiografie pulmonară convențională  
2. Pacienții diagnosticați cu HTAPCT vor efectua un bilanț paraclinic obligatoriu, necesar indicației terapeutice, reprezentate de:

- a. radiografie toracică standard;
- b. ECG;
- c. ecografie cardiacă transtoracică;
- d. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu confirmarea unora din următoarele modificări:
  - a. anomalii parcelare de perfuzie "în mozaic"
  - b. prezența de obstrucții în arterele pulmonare centrale sau periferice, în special cu caracter cronic, de tip ocluzie, stenoză, web-uri, benzi, îngustări etc.
  - c. hipertrofia arterelor bronșice
- e. cateterism cardiac drept cu măsurarea valorilor presiunale pulmonare - în special presiunea medie, presiunea capilară, debit cardiac/indice cardiac și rezistențe vasculare pulmonare; este recomandabilă efectuarea testului de vasoreactivitate acută - de preferat cu NO inhalator
- f. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLco;
- g. test de mers 6 minute;
- h. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
- i. Testare BNP sau NTproBNP;
- j. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

### 3. Consult chirurgical

a. Trombendarrectomia pulmonară este tratamentul de elecție în HTAPCT, fiind singura intervenție ce poate asigura vindecarea. Astfel, după stabilirea diagnosticului de HTAPCT, pacienții necesită opinie chirurgicală privind indicația de dezobstrucție prin trombendarrectomie într-un centru cu experiență din România sau din străinătate, fiind evaluate severitatea HTP, localizarea obstrucțiilor, comorbiditățile, cât și dorința pacientului.

b. Dilatarea prin angioplastie pulmonară cu balon poate fi oferită pacienților cu HTAPCT fără indicație chirurgicală, în măsura disponibilității unui centru cu experiență, însă de obicei această intervenție se recomandă după inițierea tratamentului vasodilatator pulmonar pentru scăderea rezistențelor și implicit al riscului de reacții adverse.

### III. Criterii de includere:

- 1. Etiologie: Hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică
- 2. Severitate: Clasa funcțională NYHA III sau IV
- 3. Tratament vasodilatator: Pacienți aflați 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. Pacienți cu Hipertensiune arterială pulmonară (Grupul I al clasificării HTP). Pacienții din acest grup vor putea primi treprostinil sc. (TRESUVI®)
- 2. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
- 3. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)

4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinil sc.

5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinil sc.

6. Insuficiență hepatică severă, clasa C clasificare Child Pugh

#### **V. Tratament: doze și monitorizare**

1. Medicația 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 funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TREPULMIX 2,5 gm/ml, TREPULMIX 5mg/dl sau TREPULMIX 10mg/ml).

2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.

3. Treprostinil sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.

4. Inițierea tratamentului cu treprostinil sc. (TREPULMIX):

a. Doza inițială recomandată este de 1,25 ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625 ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență 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 funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, 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 întreținere

a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim

6. Întreruperi temporare

a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu aceeași doză

b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostinil sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior creștere progresivă, sub supraveghere medicală

c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostinil sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală

7. Situații speciale

a. La pacienții sub tratament cu treprostinil sc. inițierea opririi medicației cu inhibitori ai CYP2C8 va necesita ajustarea dozei

b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesită o atenție specială, poate necesita inițierea cu doza redusă cât și creșterea cu paliere reduse

c. Hipotensiune sistemică, TA sistolic < 90 mmHg poate necesita oprirea temporară a perfuziei

8. Oprirea tratamentului cu treprostiniil
- a. Decizia pacientului de oprire a tratamentului cu treprostiniil
  - b. Decizia medicului curant de oprire a tratamentului cu treprostiniil în cazul intoleranței sau a complianței 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 medicație vasodilatatorie
9. Contraindicații
- a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
  - b. Hipersensibilitate la treprostiniil sau excipienți
  - c. Boala pulmonară veno-ocluzivă
  - d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.
  - e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiune arterială pulmonară.
  - f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, Infarct miocardic survenit în ultimele șase 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 alți prostanoizi

## **VI. Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 327 cod (B01AC21-HTAP): DCI TREPROSTINILUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

### **I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)**

Treprostiniil subcutanat (TRESUVI®) este indicat ca tratament de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, la pacienții adulți cu clasă funcțională NYHA III și risc crescut de mortalitate, ca tratament asociat medicațiilor vasodilatatoare orale precum antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE) și/sau inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (IPDE-5).

### **II. Diagnostic**

Pacienții sunt diagnosticați cu HTAP conform criteriilor stabilite de ghidurile actualizate ale Societății Europene de Boli Respiratorii și ale Societății Europene de Cardiologie, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației 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<sub>2</sub> în repaus și la efort;
7. explorare funcțională respiratorie prin spirometrie și 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) și rezistențe 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 unități Wood.
9. tomografie computerizată de torace cu substanță de contrast pentru excluderea pacienților cu HTP cronică postembolică;
10. Alte investigații pentru stabilirea etiologiei hipertensiunii pulmonare (imunologie, serologie HIV și hepatite virale)

### **III. Criterii de includere:**

1. Etiologie:
  - a. HTAP idiopatică/familială
  - b. HTAP asociată colagenozelor
  - c. HTAP persistentă la pacienți cu malformații cardiace congenitale simple, sunt stânga-dreapta, corectate chirurgical
2. Grupe de risc:
  - a. La evaluarea inițială, la diagnostic - pacienți cu risc înalt de mortalitate la un an (> 20% conform ghidului european de hipertensiune pulmonară 2022), cu îndeplinirea unora din parametrilor următori:
    - i. Parametri clinici: semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă, agravare rapidă, sincope recurente, NYHA IV
    - ii. Parametri funcționali: TM 6 m < 165 m, BNP > 800 ng/L sau NTproBNP > 1100 ng/L
    - iii. Parametri ecocardiografici: aria AD > 26 cm<sup>2</sup>, TAPSE/PAPs < 0,19 mm/mmHg
    - iv. Parametri de cateterism cardiac: presiunea AD > 14 mmHg, Index cardiac < 2,0 L/min/m<sup>2</sup>, SvO<sub>2</sub> < 60%
  - b. La evaluarea de monitorizare, la pacient deja aflat sub terapie vasodilatatoare orală de cel puțin 3 luni (inhibitori fosfodiesterază 5, antagoniști ai receptorilor de endotelină, stimulatori solubili de guanilat ciclază, agoniști de receptor IP) ce prezintă risc intermediar sau crescut (conform ghid european de hipertensiune pulmonară 2022):
    - i. Parametri clinici: NYHA III sau IV
    - ii. Parametri funcționali: TM 6 m < 320 m, BNP > 200 ng/L sau NTproBNP > 650 ng/L
3. Tratament vasodilatator:
  - a. Pacienți aflați deja în terapie vasodilatorie combinată incluzând un antagonist de receptor de endotelină (ARE - bosentan, ambrisentan, macitentan) și un inhibitor de fosfodiesterază 5 (IPDE5 - sildenafil, tadalafil) sau agonist guanilat ciclază (AGC - riociguat)
  - b. Pacienți aflați în monoterapie vasodilatorie cu ARE sau IPDE5/AGC și cu intoleranță medicală la cealaltă clasă de vasodilatator pulmonar, respectiv pacienți fără tratament vasodilatator și cu intoleranță medicală la ambele clase de vasodilatatoare pulmonare (ARE și IPDE5/AGC)

c. Pacienții aflați sub tratament cu agonști de receptor IP (selexipag) vor necesita oprirea medicației anterior inițierii treprostinel sc.

#### **IV. Criterii de excludere:**

1. Pacienți cu HTP asociată bolilor de cord stâng (Grupul II al clasificării HTP)
2. Pacienți cu HTP asociată bolilor pulmonare cronice severe precum BPOC sau fibroză pulmonară, însoțite de insuficiență respiratorie (Grupul III al clasificării HTP)
3. Pacienți cu HTP cronică postembolică - vor putea primi treprostinel sc (TREPULMIX®)
4. Pacienți aflați în tratament cu epoprostenol sau selexipag pe perioada tratamentului cu aceste medicamente; în cazul opririi acestor medicamente se poate iniția tratamentul cu treprostinel sc.
5. Alergie, intoleranță sau contraindicații la treprostinel sc.
6. Insuficiență hepatică severă, ciroză clasa C Child-Pugh

#### **V. Tratament: doze și monitorizare**

1. Medicația 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 funcție de doza necesară, greutatea pacientului (pentru pacienții cu IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> se va considera greutatea ideală) și concentrația flaconului folosit (TRESUVI® 2,5 mg/ml sau TRESUVI® 5 mg/ml).

2. Toți pacienții trebuie instruiți (pregătirea rezervorului pentru perfuzie, fixarea tubulaturii și conectorilor). Pacienții trebuie să primească instrucțiuni în scris pentru administrarea uzuală a medicamentului, recomandări privind gestionarea obstrucțiilor și alte setări de alarmă ale pompei, dar și detalii cu privire la persoana cu care trebuie luată legătura în caz de urgență, fie din partea producătorului pompei sau recomandări personalizate din partea medicului prescriptor. Pentru a evita întreruperile administrării medicamentului, pacientul trebuie să aibă la dispoziție o pompă de rezervă și seturi pentru administrare subcutanată pentru situațiile în care echipamentul pentru administrare se defectează.

3. Treprostinel sc. va fi inițiat în centre cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, la pacienți spitalizați, în servicii cu acces la terapie intensivă.

4. Inițierea tratamentului cu treprostinel sc. (TRESUVI®):

a. Doza inițială recomandată este de 1,25 ng/kgc/min însă poate fi scăzută la 0,625 ng/kgc/min în situații particulare (insuficiență renală, insuficiență 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 funcție de beneficiul obținut și de toleranța pacientului, cu urmărirea reacțiilor adverse frecvente, specifice, precum: cefalee, greață, 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 întreținere

a. este doza maximă tolerată de pacient în raport cu beneficiul clinic, neexistând un prag maxim

6. Întreruperi temporare

a. După oprirea medicației de maxim 4 ore, treprostinel sc. poate fi reluat cu aceeași doză

b. După oprirea medicației de maxim 24 ore, treprostinel sc. poate fi reluat cu 50% din doza inițială, ulterior cu creștere progresivă, sub supraveghere medicală

c. După oprirea medicației timp de peste 24 ore, treprostinel sc. va putea fi reluat cu o doză individualizată de medicul curant, sub supraveghere medicală

## 7. Situații speciale

a. La pacienții sub tratament cu treprostinil sc. inițierea sau oprirea medicației cu inhibitori ai CYP2C8 vor necesita ajustarea dozei de treprostinil.

b. Insuficiența hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A, B) cât și insuficiența renală, necesită o atenție specială și pot impune inițierea cu doza redusă cât și creșterea 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 intoleranței sau a complianței 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 altă medicație vasodilatatorie

## 9. Contraindicații

a. Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)

b. Hipersensibilitate la treprostinil sau excipienți

c. Boala pulmonară veno-ocluzivă

d. Ulcer gastrointestinal activ, hemoragie intracraniană, leziuni gastrointestinale sau alte sângerări gastrointestinale.

e. Valvulopatie congenitală sau dobândită, cu disfuncție miocardică semnificativă clinic, necorelată cu hipertensiunea arterială pulmonară.

f. Boală coronariană severă sau angină pectorală instabilă, infarct miocardic survenit în ultimele șase 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 alți prostanoizi

## VI. Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și monitorizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Protocolul de monitorizare urmărește recomandările ghidurilor internaționale și va include evaluarea cel puțin de 2 ori pe an prin: ECG, radiografie, ecocardiografie, test de mers 6 min și BNP sau NTproBNP.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 328 cod (B06AC04): DCI CONESTAT ALFA\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

## **I. Indicații terapeutice**

Conestat alfa este indicat pentru tratamentul episoadelor acute de angioedem la pacienții adulți, adolescenți și 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 unități de conestat alfa este definită drept echivalentul activității de inhibare a C1- esterazei prezente în 1 ml de plasmă umană.

## **II. Definiție**

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor de deficiența de C1-inhibitor esterază (AEE tipul 1 și 2), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și 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 și 2, sunt cauzate de mutațiile 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 și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

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

Atacurile de AEE apar imprevizibil și 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 și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu grețuri, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH dozare proteică și/sau activitate confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 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 incluși pacienții adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste), cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de acesta, care va fi reînnoită anual.

Conestat alfa este derivat din laptele iepurilor transgenici și conține urme de proteine de iepure. Înainte de inițierea tratamentului cu conestat alfa, pacienții trebuie să fie chestionați referitor la expunerea anterioară la iepuri și la semnele și simptomele care ar putea să sugereze existența unei reacții alergice.

## **V. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu conestat alfa pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului și pacienții cu alergii la proteinele de iepure.

Nu se recomandă utilizarea de conestat alfa în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția 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 și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

## **Mod de administrare**

Conestat alfa se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, pentru utilizare intravenoasă. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Un flacon conține 2100 unități de conestat alfa, echivalent după reconstituire cu 2100 unități per 14 ml sau cu o concentrație de 150 unități/ml.

Conestat alfa se administrează prin injecție intravenoasă lentă, în decurs de aproximativ 5 minute. Administrarea trebuie inițiată sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul angioedemului ereditar.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/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, și 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 adulți, adolescenți și 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:

$$\text{Volum de administrat (ml)} = \frac{\text{greutate corporală (kg) ori 50 (U/kg)}}{150 \text{ (U/ml)}} = \frac{\text{greutate corporală (kg)}}{3}$$

**B.** greutate corporală ≥ 84 kg - o injecție 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 discreția 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.

#### **Observație!**

Pe tot parcursul tratamentului de prevenire al atacurilor precum și în cazul administrării tratamentului pre-procedural, pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-inh derivat din plasmă sau recombinant) și 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 urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. 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 și monitorizarea tratamentului**

Conestat alfa poate fi prescris de medicul în specialitățile alergologie, pediatrie, dermatologie, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Pentru tratamentul cu conestat alfa pe prima rețetă se va prescrie doza necesară tratamentului a două atacuri. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat, prin dovedirea utilizării medicației în jurnalul pacientului și numai după verificarea de către medicul prescriptor a notării de către pacient în jurnal, a datei și orei administrării, localizării atacului și numărul lotului medicației utilizate.

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE.



**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 329 cod (C07AA05): DCI  
PROPRANOLOLUM (soluție orală)\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

**Tumori vasculare - generalități**

Tumorile vasculare alături de malformațiile vasculare fac parte dintr-un grup denumit anomalii vasculare. Tumorile vasculare cuprind hemangiomul congenital (H.C.), hemangiomul infantil (H.I.), hemangioendotelioame etc. Dintre malformațiile vasculare amintim sindromul Sturge-Weber sau sindromul Klippel-Trenaunay. În cadrul tumorilor vasculare cea mai frecventă confuzie se face între hemangiomul infantil și hemangiomul congenital.

Hemangiomul congenital este prezent de la naștere, este GLUT1 (-) și 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 naștere, în general în primele luni de viață, este GLUT1 (+) și are la bază un proces de angiogeneză. Reprezintă cea mai frecventă tumoră a copilăriei. Statisticile arată o prevalență de 2 - 5% a acestei afecțiuni pentru populația de 0 - 2 ani. Dintre aceștia se presupune că un procent de 10% ar putea dezvolta complicații.

**Hemangiom infantil (H.I) - clasificare**

Până în prezent nu s-a reușit un consens privind o formulă oficială pentru clasificarea hemangiomului infantil. Acesta se apreciază în funcție de localizare (cap, gât, trunchi, membre etc.), de distribuția leziunilor (localizate sau segmentare) și 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 crește riscul de a prezenta și afectare viscerală, în acest caz (dar nu numai) fiind recomandate investigații suplimentare. În funcție de toți acești parametri se evaluează severitatea și mai ales prognosticul bolii și pe cale de consecință atitudinea terapeutică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangiol (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și 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 pacienților cu H.I.**

Diagnosticul de hemangiom infantil se pune pe baza anamnezei (momentul apariției leziunilor este foarte important) și al examenului clinic. Se poate completa, la indicația medicului curant, cu o ecografie cutanată sau/și de părți moi și un examen doppler.

Pentru inițierea tratamentului cu Hemangiol (propranolol) este obligatorie efectuarea unui screening pentru depistarea și evaluarea riscurilor asociate acestei terapii (anamneză completă cu istoric medical, examen clinic complet care să verifice eventualele afecțiuni asociate și consult de interdisciplinar de specialitate acolo unde este cazul), părinții trebuie corect și complet informați iar medicul trebuie să ia decizia optimă în situația dată. Paraclinic se recomandă măsurarea T.A., a frecvenței cardiace, glicemia, hemoleucograma și electroliți (K). În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate:

- glicemia - propranololul poate determina sau agrava hipoglicemia mai ales în timpul unui repaus alimentar

- afecțiuni respiratorii - poate determina sau agrava un bronhospasm
- afecțiuni cardiovasculare - poate determina bradicardie sau hipotensiune. La prima administrare și la creșterea dozei (dar nu numai) se monitorizează tensiunea arterială și frecvența cardiacă la intervale de cel puțin o oră, minim două ore

- intervenții chirurgicale care necesită anestezie generală - tratamentul trebuie întrerupt cu minim 48 de ore înaintea intervenției

Pentru monitorizarea se recomandă ca cel puțin la modificarea dozei pacientul să fie sub supravegherea medicului. Înainte de modificarea dozei medicul trebuie să facă o evaluare pe baza istoricului medical și un examen clinic complet cu auscultația cardiacă și pulmonară, măsurarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace (cel puțin la o oră, minim două ore), a glicemiei și a oricărei alte măsuri considerată necesară. Uneori pot apărea și alte reacții adverse cum ar fi somnolența, agitația, răcirea extremităților, infecții, tulburări digestive sau modificări cutanate. O atenție suplimentară trebuie acordată dacă sugarul sau mama (în cazul în care alăptează) primesc concomitent și o altă terapie.

### **Tratamentul Hemangiomului infantil**

**Hemangioliul (Propranolol)** (face obiectul unui contract cost volum) reprezintă opțiunea terapeutică medicamentoasă de elecție pentru hemangiomul infantil. Este indicat în formele proliferative care necesită terapie sistemică. Se recomandă administrarea terapiei cu Hemangioli (propranolol) în situațiile care amenință viața, când există un risc funcțional, de creștere sau de desfigurare permanentă și în cazul hemangioamelor infantile dureroase, ulcerate care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu răspund la măsurile simple de îngrijire a leziunilor. tratamentul se inițiază la sugari cu vârsta cuprinsă între 5 săptămâni - 5 luni (vârsta 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. și apoi 3 mg/kg/zi ca doză de întreținere în două doze de 1,5 mg/kg

Cele două doze zilnice trebuie administrate dimineața 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 seringă gradată din flacon.

Cel puțin creșterea dozei trebuie făcută sub supraveghere medicală, de către medicul care a inițiat tratamentul. Fiecare creștere a dozei trebuie gestionată și monitorizată în aceleași condiții ca la doza inițială. Chiar și când pacientul se află pe doza de întreținere se recomandă monitorizarea clinică și/sau paraclinică lunară a copilului.

Tratamentul trebuie administrat timp de 6 luni. Întreruperea tratamentului nu necesită o scădere progresivă a dozei. În situația apariției unei recidive după întreruperea tratamentului, medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.

### **Criterii de includere în tratamentul cu Hemangioli (propranolol) a pacienților H.I.**

- Sugari cu vârsta între 5 săptămâni și 5 luni (vârsta corectată) la inițierea tratamentului. În caz de recidivă după întreruperea tratamentului medicul poate decide dacă este cazul reînceperii acestuia.

- Hemangiom infantil cu risc vital sau funcțional
- Hemangiom infantil cu risc de creștere, de cicatrizare sau de desfigurare permanentă
- Hemangiom infantil dureros, ulcerat, care sângerează sau prezintă risc crescut de sângerare și/sau nu răspunde la măsurile simple de îngrijire a leziunilor

### **Criterii de excludere în tratamentul cu Hemangioli (propranolol) a pacienților H.I.**

- Sugari cu vârsta sub 5 săptămâni
- Sugari prematuri care nu au atins 5 săptămâni vârstă corectată
- Sugari cu insuficiență hepatică sau renală
- Sugari care primesc tratament cu medicamente contraindicate pentru administrarea

concomitentă cu propranolol

- Sugari alăptați, în cazul în care mama urmează tratamente cu medicamente contraindicate pentru administrarea concomitentă cu propranolol
- Hipersensibilitate la propranolol sau la excipienții produsului
- Astm bronșic 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 |
|-------------------------------|------------|------------|-------------|
| Frecvența 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       |

- Șoc cardiogen
- Angina Prinzmetal
- Insuficiență cardiacă necontrolată prin tratament
- Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud)
- Predispoziție la hipoglicemie
- Feocromocitom

#### **Consimțământul pentru tratament**

Părinții (tutorii legali) trebuie să fie informați în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar aceștia trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 2).

**PRESCRIPTORI:** tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, chirurgie pediatrică, chirurgie cardiovasculară, hematologie. Se poate continua de către medicul de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală, după stabilirea dozei de întreținere.

#### **Anexa Nr. 1**

#### **Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului**

##### **DATE GENERALE**

##### **Pacient:**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii (zi/lună/an): \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CNP: \_ \_ \_ \_ \_

Adresă corespondență/telefon: .....

Părinții (Tutorii legali) au semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐

Anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

**Medic curant:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Semnătura: ..... Parafa: .....

**I. CO-MORBIDITĂȚI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

| <u>Afecțiune</u>                                                          | DA/NU | Data diagnostic<br>(lună/an) | Tratament<br>actual |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| Insuficiență hepatică                                                     |       |                              |                     |
| Insuficiență renală                                                       |       |                              |                     |
| Astm bronșic sau bronhospasm în antecedente                               |       |                              |                     |
| Boală de nod sinusal (inclusiv bloc sinoatrial)                           |       |                              |                     |
| Blocuri atrioventriculare de grad II sau III                              |       |                              |                     |
| Bradicardie                                                               |       |                              |                     |
| Tensiune arterială scăzută                                                |       |                              |                     |
| Șoc cardiogen                                                             |       |                              |                     |
| Angina Prinzmetal                                                         |       |                              |                     |
| Insuficiență cardiacă                                                     |       |                              |                     |
| Tulburări severe ale circulației arteriale periferice (fenomenul Raynaud) |       |                              |                     |
| Hipoglicemie sau predispoziție la hipoglicemie                            |       |                              |                     |
| Feocromocitom                                                             |       |                              |                     |
| Intervenții chirurgicale                                                  |       |                              |                     |
| Afecțiuni cutanate                                                        |       |                              |                     |
| Alte boli semnificative                                                   |       |                              |                     |

**II. EVALUARE CLINICĂ:**

Data: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

**III. DOZA RECOMANDATĂ:**

|  |                 |                 |                 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | <b>Vizita 1</b> | <b>Vizita 2</b> | <b>Vizita 3</b> |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|

|            |  |  |  |
|------------|--|--|--|
| data-z,l,a |  |  |  |
| mg/kg      |  |  |  |
| mg/zi      |  |  |  |

#### IV. EVALUARE PARACLINICĂ:

| Analiza                              | Data | Rezultat | Valori normale |
|--------------------------------------|------|----------|----------------|
| Hemoleucograma                       |      |          |                |
| VSH                                  |      |          |                |
| Glicemie <sup>1)</sup>               |      |          |                |
| TGO                                  |      |          |                |
| TGP                                  |      |          |                |
| Uree                                 |      |          |                |
| Creatinină                           |      |          |                |
| Potasiu                              |      |          |                |
| Sodiu                                |      |          |                |
| Tensiunea arterială <sup>1)</sup>    |      |          |                |
| Frecvența cardiacă <sup>1)</sup>     |      |          |                |
| Alte date de laborator semnificative |      |          |                |

<sup>1)</sup> Evaluări obligatorii la fiecare vizită.

#### Anexa Nr. 2

#### Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

#### CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

**Copilul** .....,

**CNP copil:**

**Subsemnații** .....,

**CNP:**

**CNP:**

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str. ...., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ...., ap. ..., sector ...., localitatea ....., județul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmăm instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

## Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

Semnătura și parafa medicului

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM<sup>\*</sup>)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

**I. Indicația terapeutică(face obiectul unui contract cost volum)**

1. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK

2. monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratați 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 inițierea tratamentului cu BRIGATINIB; este necesară efectuarea unei analize ALK valide pentru selectarea pacienților cu CPNMC pozitiv pentru ALK
  - Fără tratament sistemic anterior specific pentru statusul ALK pozitiv pentru indicația 1
- Tratament anterior cu crizotinib pentru indicația 2
- Funcțiile - medulară (hematogenă), hepatică și renală adecvate în opinia medicului curant
  - Status de performanță ECOG trebuie să fie 0 sau 1

Nota. Pentru indicația 1 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratate anterior sau netratate, inclusiv cu metastaze leptomeningeale, cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic.

Pentru indicația 2 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic și să nu necesite creșterea dozei de corticosteroizi.

### III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- meningită carcinomatoasă progresivă

#### IV. Doze. Mod administrare

Forma de prezentare: comprimate de 30 mg, 90 mg și 180 mg.

**Doza inițială 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 inițiere (90 mg + 180 mg). Dacă administrarea brigatinib este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacții adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi și menținut timp de 7 zile înainte de creșterea 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 înghițite întregi, cu apă; poate fi administrat cu sau fără alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de brigatinib și trebuie evitat.

**Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.**

#### **Ajustări ale dozei**

Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și 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 funcție de apariția reacțiilor adverse sunt prezentate în detaliu în RCP-ul produsului.

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### Vârstnici

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea brigatinib la pacienții cu vârsta 65 ani și peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu vârsta peste 85 ani.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>)  $\geq$  30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> < 30 ml/min) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție 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 și adolescenți

Siguranța și eficacitatea brigatinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

##### **Înainte de inițierea tratamentului:**

- Este necesar **un examen imagistic de înaltă performanță** (CT sau PET-CT), efectuat cu maxim 4 - 5 săptămâni anterior începerii tratamentului, atât pentru confirmarea stadiului avansat de boală cât și ca investigație de referință pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

- **Analize - hematologie și biochimie**, precum și eventuale **alte investigații funcționale sau invazive**, care sunt necesare pentru evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului, precum și pentru evidențierea anumitor comorbidități care pot crește riscul pentru anumite efecte secundare (planul de investigații pentru aceste obiective va fi stabilit de către medicul curant, prescriptor).

**Periodic:**

- Pentru monitorizarea răspunsului la tratament **se va repeta examenul imagistic de înaltă performanță** (computer tomograf - de rutina și, mai rar, examen PET-CT), **la fiecare 2 - 6 luni**.

- Hematologia și biochimia de rutină (în opinia medicului curant) **se vor repeta lunar** (cel puțin)

- Pot fi necesare investigații suplimentare pentru evaluarea riscului de a dezvolta anumite efecte secundare (examen oftalmologic, monitorizarea frecvenței 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 prezența progresiei radiologice, dacă în opinia medicului curant **există beneficii clinice** (menținerea calității vieții pacientului)

b) Efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv), **la latitudinea medicului curant**

c) Decizia medicului, explicată, înțeleasă și acceptată de către pacient;

d) Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

**VII. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 331 cod (L01EJ02): DCI FEDRATINIBUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

***I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)***

*Tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib*

***II. Criterii de includere în tratament***

*Pacienți adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib*

***III. Criterii de excludere***

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți*  
*Sarcina*



#### **IV. Tratament**

Tratamentul cu Fedratinib trebuie început și monitorizat de către un medic cu experiență 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, toxicităților hematologice și non-hematologice și 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 și apoi la 400 mg o dată pe zi, după cum este tolerată.

Pentru toxicități hematologice și non-hematologice, de gradul 3 și peste se întrerupe administrarea dozelor de Fedratinib până la remiterea la  $\leq$  gradul 2, respectiv la  $\leq$  gradul 1, sau la nivelul inițial și se reia apoi doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.

##### **Administrarea dozei în funcție de concentrațiile de tiamină:**

Înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului, concentrațiile de tiamină trebuie completate dacă sunt scăzute. Pe durata tratamentului, tuturor pacienților trebuie să li se administreze zilnic în scop profilactic 100 mg de tiamină pe cale orală și trebuie să li se evalueze concentrațiile de tiamină.

| Gestionarea concentrațiilor de tiamină și tratamentul encefalopatiei Wernicke (EW)                                                  | Reducerea dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| În cazul concentrațiilor de tiamină < intervalul normal (74 până la 222 nmol/l), dar $\geq$ 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 concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*). Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*).     |
| În cazul concentrațiilor 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 concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*). Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Fedratinib atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*). |
| În cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentrațiile de tiamină                                                    | Se oprește tratamentul cu Fedratinib și se administrează imediat tiamină parenterală la doze terapeutice.                                                                                                                                                                                                                          |

\*) intervalul normal poate diferi în funcție 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 antiemeticelelor conform practicii locale, în primele 8 săptămâni de tratament, și continuată ulterior după cum este indicat clinic.

Administrarea Fedratinib împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidența evenimentelor de greață și vărsături.

Tratamentul poate fi continuat atât timp cât pacienții obțin beneficii clinice.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Pacienții care urmează tratament cu ruxolitinib**, înainte de începerea tratamentului cu Fedratinib, trebuie să reducă treptat și să oprească ruxolitinib în conformitate cu informațiile de prescriere a ruxolitinibului.

Începerea tratamentului cu Fedratinib nu este recomandată la **pacienții cu un număr inițial de trombocite sub  $50 \times 10^9$  l.**

Tratamentul cu Fedratinib nu trebuie inițiat la pacienții cu **deficit de tiamină**, până când concentrațiile de tiamină nu sunt corectate.

Pentru **pacienții cu insuficiență 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 inițiale pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (ClCr 30 ml/min până la 89 ml/min, calculat prin metoda C-G). Din cauza creșterii potențiale a expunerii, pacienții cu insuficiență renală moderată preexistentă pot necesita monitorizarea siguranței cel puțin o dată pe săptămână și, dacă este necesar, modificarea dozei pe baza reacțiilor adverse.

Farmacocinetica Fedratinib nu a fost evaluată la **pacienții cu insuficiență hepatică severă**. Utilizarea Fedratinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C sau bilirubină totală  $>3$  ori limita superioară a normalului (LSN) și orice creștere aspartat aminotransferazei (AST) trebuie evitată. Nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei la **pacienții vârstnici** (cu vârsta  $>65$  de ani).

În studiile clinice, la doză de 400 mg Fedratinib, cele mai frecvente **reacții adverse** hematologice, și nonhematologice, au fost anemia și trombocitopenia, respectiv diareea, greața și vărsăturile. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost anemia (2,5%) și diareea (1,5%), iar oprirea definitivă a tratamentului din cauza unui eveniment advers, indiferent de cauzalitate, a avut loc la 24% din pacienții cărora li s-a administrat Fedratinib 400 mg.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

**Testarea** inițială a concentrațiilor de tiamină (vitamina B1), hemoleucogramei complete, profilului hepatic, amilazei/lipazei, azotului ureic sanguin (BUN) și a creatininei trebuie să se efectueze înainte de începerea tratamentului, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice.

## **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

Se oprește tratamentul cu Fedratinib la latitudinea medicului la recurența toxicității hematologice de gradul

4. De asemenea, se oprește tratamentul în cazul reapariției unei creșteri de gradul 3 sau peste a ALT sau AST (alanin aminotransferazei), amilază/lipază sau bilirubină și în cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentrațiile de tiamină.

Tratamentul trebuie oprit la pacienții care nu pot tolera o doză de 200 mg Fedratinib o dată pe zi.

## **VIII. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază de care medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI  
ACALABRUTINIBUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

*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 pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.*
- *Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.*
- *Acalabrutinib în asociere cu Venetoclax<sup>\*)</sup> cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.*

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

*Pacienții adulți (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 pacienții care prezintă mutații/deleții;*
- *în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină<sup>\*\*)</sup>;*
- *în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;*
- *în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină<sup>\*\*) (</sup>*
  - o în asociere cu Venetoclax<sup>\*)</sup>*
  - o în asociere cu Venetoclax și obinutuzumab<sup>\*)</sup>*

---

<sup>\*)</sup> *pacienții adulți cu LLC netratați anterior care sunt în tratament cu Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax cu sau fără obinutuzumab dacă se considera necesar conform modului de administrare din RCP*

<sup>\*\*)</sup> *inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat*  
*- pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK*

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- *hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;*
- *sarcină<sup>1)</sup>;*
- *alăptarea;*
- *insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.*

---

<sup>1)</sup> *Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib*

#### **IV. TRATAMENT:**

*Forma de prezentare*

*Comprimate filmate, concentrație 100 mg*

##### **Doze**

*Doza de acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).*

*Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.*

##### **Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab**

*Tratamentul cu acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.*

*Pentru tratamentul asociat 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 apariția toxicității 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 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 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.*

##### **Acalabrutinib în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab**

*Tratamentul cu acalabrutinib în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab se administrează până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).*

*Acalabrutinib trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.*

*Atunci când acalabrutinib este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.*

##### **Mod de administrare**

*Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală.*

*Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același 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 pacienții vârstnici (vârsta  $\geq 65$  ani).*
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30$  ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentul depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate.*
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).*

*Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacțiilor adverse de grad  $\geq 3$  sunt prezentate în tabelul 1.*

**Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse\*)**

*\*) Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.*

| <b>Reacție adversă</b>                                                                                                                                                                                | <b>Apariția reacției adverse</b> | <b>Modificarea dozei</b><br>(doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare,<br>Trombocitopenie de gradul 4<br>Sau<br>Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile<br>Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe | Prima și a doua                  | Se va întrerupe administrarea acalabrutinib.<br>Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore. |
|                                                                                                                                                                                                       | A treia                          | Se va întrerupe administrarea acalabrutinib.<br>Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg o dată pe zi.                       |
|                                                                                                                                                                                                       | 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.*

**Particularități:**

*Limfocitoza ca efect farmacodinamic:*

- după inițierea tratamentului, la unii dintre pacienții cu LLC tratați cu inhibitori de Bruton tirozinkinază, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială și un număr absolut  $> 5000/\text{mmc}$ ), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;*

- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.*

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - nu trebuie administrați concomitent cu acalabrutinib;*

- În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu acalabrutinib timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție;*

- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:*

- testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;*

- la pacienții 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 și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.*

- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;*

- La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu acalabrutinib, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu*



risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât acalabrutinib.

- Femeile cu potențial 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 și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.

- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod imprevedibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

## **V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

- Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare) sau non-hematologică;

- Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;

- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz;

- Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;

- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

## **VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT**

Eficiența tratamentului cu acalabrutinib în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei, și

- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

## **VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;

- sarcină<sup>2)</sup>.

---

<sup>2)</sup> După o analiză atentă beneficiu-risc

## **VIII. PRESCRIPTORI**

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 333 cod (L01FX02): DCI GEMTUZUMAB OZOGAMICIN\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este indicat:

- în asociere cu daunorubicină (DNR) și citarabină (AraC) pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută (LMA), cu CD33 pozitiv, de novo, netratată anterior, cu excepția leucemiei promielocitare acute (LPA)

**II. Criterii de includere în tratament:**

- Pacienți cu vârsta de 15 ani și peste, cu leucemie mieloidă acută, CD33 pozitiv.

**III. Criterii de excludere din tratament:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (dextran 40, zahar, clorura de sodiu, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, hidrogenofosfat disodic anhidru).

**IV. Tratament:**

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare.

Se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata a 2 ore. NU trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

**DOZE:****Inducție:**

Doza recomandată de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN este de 3 mg/m<sup>2</sup> 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 și 7, în asociere cu DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/zi, administrată sub formă de perfuzie pe o perioadă de 30 de minute, în Ziua 1 până în Ziua 3 și AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/zi, administrată prin perfuzie continuă, în Ziua 1 până în Ziua 7. Dacă este necesară o a doua inducție, GEMTUZUMAB OZOGAMICIN nu trebuie administrat în timpul celei de-a doua terapii de inducție. Exclusiv DNR și AraC trebuie administrate în timpul celui de-al doilea ciclu de inducție, în următoarele doze recomandate: DNR 35 mg/m<sup>2</sup>/zi în Zilele 1 și 2, iar AraC 1 g/m<sup>2</sup> la interval de 12 ore, în Ziua 1 până în Ziua 3.

**Consolidare:**

Pentru pacienții care prezintă remisie completă (RC) ca urmare a inducției, definită ca mai puțin de 5% blasti într-o măduvă normocelulară și un număr absolut de neutrofile (NAN) de mai mult de  $1,0 \times 10^9$  celule/l, cu un număr de trombocite de  $100 \times 10^9$ /l sau mai mult în sângele periferic, în absența transfuziei se recomandă până la 2 cicluri de consolidare cu DNR administrată intravenos (60 mg/m<sup>2</sup> pentru 1 zi [primul ciclu] sau 2 zile [al doilea ciclu]) în asociere cu AraC administrată intravenos (1 g/m<sup>2</sup> 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) și cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN administrat intravenos (3 mg/m<sup>2</sup> 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                                                         |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Inducție                               | 3 mg/m <sup>2</sup> per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Zilele 1, 4 și 7 | 60 mg/m <sup>2</sup> /zi în Ziua 1 până în Ziua 3 | 200 mg/m <sup>2</sup> /zi în Ziua 1 până în Ziua 7                 |
| A 2a inducție (dacă este necesar)      | -                                                                                        | 35 mg/m <sup>2</sup> /zi în Ziua 1 până în Ziua 2 | 1 g/m <sup>2</sup> /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 3 |
| Ciclul de consolidare 1 <sup>a</sup> ) | 3 mg/m <sup>2</sup> per doză (până la                                                    | 60 mg/m <sup>2</sup> /zi în Ziua 1                | 1 g/m <sup>2</sup> /la interval de 12 ore în                       |

|                                        |                                                                                |                                                   |                                                                    |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                        | un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1                                       |                                                   | Ziua 1 până în Ziua 4                                              |
| Ciclul de consolidare 2 <sup>a</sup> ) | 3 mg/m <sup>2</sup> per doză (până la un maxim de un flacon de 5 mg) în Ziua 1 | 60 mg/m <sup>2</sup> /zi în Ziua 1 până în Ziua 2 | 1 g/m <sup>2</sup> /la interval de 12 ore în Ziua 1 până în Ziua 4 |

a. Pentru pacienți care prezintă o remisiune completă (RC) după inducție.

Modificările dozei de GEMTUZUMAB OZOGAMICIN - conform tabelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

#### **V. Atenționări:**

La pacienții tratați cu GEMTUZUMAB OZOGAMICIN a fost raportată hepatotoxicitate, inclusiv insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol, uneori letală, și boală hepatică venoocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SSO). La pacienții cu BVO/SSO trebuie întreruptă administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN, iar pacienții trebuie tratați în conformitate cu practica medicală standard.

În cadrul studiilor clinice au fost raportate reacții legate de perfuzie, inclusiv anafilaxie. Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antihistaminic și acetaminofen (sau paracetamol), cu 1 oră înainte de administrarea GEMTUZUMAB OZOGAMICIN. Perfuzia trebuie întreruptă imediat la pacienții la care apar reacții adverse severe, în special dispnee, bronhospasm sau hipotensiune arterială semnificativă clinic. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare în mod serios la pacienții care dezvoltă semne sau simptome de anafilaxie, inclusiv simptome respiratorii severe sau hipotensiune arterială semnificativă clinic.

#### **VI. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

#### **I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost volum):**

Mogamulizumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică

#### **II. DIAGNOSTIC:**

Diagnosticul și clasificarea limfoamelor cutanate primare trebuie să se bazeze întotdeauna pe o combinație de date clinice, histologice, imunofenotipice și genetice. În anumite cazuri, punerea în evidență 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 și histopatologice rămân factorii decisivi cei mai importanți pentru planificarea tratamentului. Limfoamele cutanate primare trebuie clasificate în funcție de criteriile din clasificarea revizuită a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2017.

În toate cazurile trebuie efectuată o stadializare adecvată pentru a exclude prezența 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 pacienții fără suspiciune de SS.



Tomografia computerizată (CT) și/sau tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDGPET) sunt opționale în stadiul incipient al MF.

Recomandări pentru evaluarea stadializării la pacienții 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, grupați sau fișși.
- Identificarea oricăror organomegalii prezente

Biopsie cutanată

- Din zona cu indurația cea mai mare dacă se prelevează o singură biopsie
- Examen histopatologic și imunofenotipare de rutină
- Evaluarea rearanjării genetice a clonelor receptorilor celulelor T (TCR) (opțional)

Analize de sânge

- Hemoleucogramă completă cu analiză celulară diferențială, teste ale funcției hepatice, LDH, teste complete de biochimie
- Rearanjările genei TCR și corelația cu orice clonă de la nivel cutanat (opțional)
- Identificarea limfocitelor anormale fie prin numărarea celulelor Sézary cu determinarea numărului absolut de celule Sézary și/sau prin citometrie în flux (inclusiv CD4+/CD7- sau CD4+/CD26-) (opțional)

Teste radiologice

- CT torace, abdomen și pelvis; ± FDG-PET (opțional la pacienții cu MF în stadiu incipient)

Biopsia ganglionilor limfatici

- Biopsie excizională la pacienții cu un ganglion limfatic cu diametrul de 1,5 cm și/sau cu ganglioni fermi, cu contur neregulat, grupați sau fișși
- Evaluări histologice, imunochimice și de rearanjare a genei TCR de rutină

### **III. CRITERII DE INCLUDERE:**

- Pacienți adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică
- Pacienții cu MF sau SS în stadiul IB-IVB3 confirmate histologic, recidivate sau refractare
- Status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 sau 0 și funcție hematologică, hepatică și renală adecvată
- Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B înainte de instituirea tratamentului cu mogamulizumab

### **IV. CRITERII DE EXCLUDERE:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Transformarea celulelor mari (large cell transformation, LCT)
- Status de performanță ECOG >1
- Metastaze la nivelul sistemului nervos central, boli autoimune active, afecțiuni intercurrente necontrolate semnificativă clinic și istoric de transplant alogen

### **V. TRATAMENT:**

DOZE:

Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de cel puțin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Mogamulizumab trebuie administrat în interval de 2 zile față 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-medicație cu un antipiretic și un antihistaminic. Dacă apare o reacție la perfuzie, administrați pre-medicația și pentru perfuziile ulterioare cu mogamulizumab

#### **MODIFICAREA DOZEI:**

În cazul unei erupții cutanate tranzitorii (asociate cu medicamentul) de grad 2 sau 3 (moderată sau severă), tratamentul cu mogamulizumab trebuie întrerupt, iar erupția cutanată trebuie tratată corespunzător până la ameliorarea la grad 1 sau mai puțin (severitate ușoară), moment în care tratamentul cu mogamulizumab poate fi reluat.

Administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă definitiv în cazul unei erupții cutanate care pune viața pacientului în pericol (de gradul 4).

Perfuzia cu mogamulizumab trebuie întreruptă temporar în cazul reacțiilor ușoare până la moderate (gradele 1 - 3) asociate cu perfuzia, iar simptomele trebuie tratate. Viteza perfuziei trebuie redusă cu cel puțin 50% atunci când se reia perfuzia, după remisia simptomelor. Dacă reacția apare din nou, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei.

Administrarea mogamulizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul unei reacții asociate cu perfuzia care pune viața în pericol (de gradul 4)

#### **DURATA TRATAMENTULUI:**

Tratamentul cu mogamulizumab continuă până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

- Dacă pacientul prezintă răspuns global complet (RC), acesta poate continua tratamentul până apariția unei toxicități inacceptabile sau până la progresia bolii, oricare dintre acestea survine mai întâi.

- Evaluările de eficacitate se vor baza pe răspunsul la tratament (răspuns parțial [RP] sau mai bun)

- Răspunsul global va fi evaluat pe baza răspunsurilor din fiecare compartiment (cutanat, sangvin, limfatic, visceral)

#### **Scorul global compus**

| Scorul global | Definiție                                                           | Cutanat | Ganglioni limfatici                                                                                                                                 | Organe interne | Sânge |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|
| RC            | Dispariția completă a tuturor dovezilor clinice de prezență a bolii | RC      | Toate categoriile prezintă RC/NI                                                                                                                    |                |       |
| RP            | Regresia bolii măsurabile                                           | RC      | RC/NI nu este prezent în toate categoriile și nicio categorie nu prezintă BP                                                                        |                |       |
|               |                                                                     | RP      | Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, cel puțin una prezintă RC sau RP |                |       |
| BS            | Incapacitatea de a obține RC, RP; fără BP                           | RP      | Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, niciuna nu prezintă RC sau RP    |                |       |
|               |                                                                     | BS      | RC/NI, RP, BS prezente la oricare dintre categorii și nicio                                                                                         |                |       |

|          |                                             |                                    |
|----------|---------------------------------------------|------------------------------------|
|          |                                             | categorie nu prezintă BP           |
| BP       | Boală progresivă                            | Progresia bolii în orice categorie |
| Recidivă | Reapariția bolii la pacienți 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 parțial.

## VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Pacienții cărora li se administrează mogamulizumab pot prezenta erupții cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele pot fi severe și/sau grave.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție 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 reacția cutanată tranzitorie se remite până la gradul 1 sau mai puțin. Dacă apare SSJ/NET, trebuie să se administreze terapia medicamentoasă adecvată. La pacienții tratați cu mogamulizumab au fost observate reacții acute asociate cu perfuzia. Reacțiile asociate cu perfuzia au fost preponderent de gravitate ușoară până la moderată, cu toate că au existat puține raportări de reacții severe (gradul 3). Cele mai multe reacții 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 incidența scade pe parcursul tratamentelor ulterioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul perfuziei și după aceasta. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă imediat și definitiv și trebuie să se administreze terapia medicamentoasă corespunzătoare.

Pacienții cu MF sau SS tratați cu mogamulizumab sunt expuși unui risc crescut de infecții grave și/sau reactivare virală. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de infecție și trebuie tratați prompt.

A fost raportat un risc mai mare de complicații după transplant dacă mogamulizumab este administrat cu puțin timp înainte de TCSH (într-un interval de aproximativ 50 de zile).

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat mogamulizumab. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, prin teste de laborator și teste clinice adecvate pentru evaluarea statusului electrolitic, ale hidratării și ale funcției renale, în special în prima lună de tratament, în conformitate cu cele mai bune practici medicale.

Pacienții care au factori de risc asociați cu boala cardiacă trebuie monitorizați și trebuie luate măsuri de precauție corespunzătoare.

## VII PRESCRIPTORI:

Tratamentul trebuie instituit și supravegheat de medici în specialitatea hematologie și oncohematologie cu experiență în tratamentul afecțiunilor oncologice și trebuie administrat numai de profesioniști din domeniul sănătății, într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare.

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM\*)

\*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.

## I. Definiția afecțiunii

Migrena este una dintre cele mai debilitante 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 vieții pacienților.

La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoțită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă. Mai mult, o minoritate dintre cei afectați 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 puțin de 15 zile pe lună. **Migrena cronică (MC)** este definită ca "dureri de cap pe cel puțin 15 zile pe lună timp de cel puțin 3 luni, cu caracteristicile migrenei pe cel puțin 8 zile pe lună".

## **II. Indicația (face obiectul unui contract cost volum):**

Galcanezumab este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

## **III. Doze și 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 inițială.

Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

## **IV. Criterii de includere a pacienților în tratament**

Pacienți adulți care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună

Conform recomandărilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacienții cu migrenă episodică sau cronică, care au indicație de medicație de prevenție se recomandă utilizarea anticorpilor monoclonali (mab) care vizează calcitonin gene related peptid (CGRP) anti-CGRP ca medicație de primă intenție, clasă terapeutică din care face parte galcanezumab.

## **V. Criterii de excludere a pacienților din tratament**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Lipsa răspunsului la tratament

## **VI. Evaluarea tratamentului**

Beneficiul terapeutic trebuie evaluat la 3 luni de la inițierea tratamentului. Orice decizie de a continua tratamentul ar trebui luată individual, în funcție de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea necesității de a continua tratamentul cu regularitate.

## **VII. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice**

Dacă medicul curant consideră necesar tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fără întrerupere.

- În cazul pacienților cu migrenă care întrerup tratamentul, se poate reîncepe tratamentul cu galcanezumab dacă migrena se agravează după oprirea medicației cu galcanezumab
- În cazul pacienților cu migrenă și utilizarea excesivă a medicamentelor - Medication overuse (MO), recomandările EHF 2022 sugerează oferirea galcanezumab

**VIII. Prescriptori:** tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea neurologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 336 cod (L01CD01): DCI PACLITAXELUM (concentrația 5 mg/ml)\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

## **A. Cancer de sân metastatic**

### **I. Indicația terapeutică**

Monoterapia cu paclitaxel (legat de albumină sub formă de nanoparticule) 5 mg/ml este indicată pentru tratamentul cancerului de sân metastatic la pacienții adulți la care tratamentul de primă linie pentru boala metastatică nu a fost eficient și pentru care tratamentul standard conținând antraciclina nu este indicat.

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **1. Criterii de includere:**

- Pacienți adulți cu cancer al glandei mamare confirmat histopatologic în stadiu metastatic confirmat imagistic/histopatologic

#### **2. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

### **III. Tratament**

#### **Doza și mod de administrare**

Paclitaxel (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentrația de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentrația de 6 mg/ml.

Doza recomandată este de 260 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Durata tratamentului se stabilește de medicul curant în funcție de criteriile clinico-biologice care evaluează răspunsul la tratament, sau până la apariția toxicităților.

#### **Ajustarea dozei în timpul tratamentului cancerului de sân**

La pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile  $< 500$  celule/mm<sup>3</sup> timp de o săptămână sau mai mult) sau neuropatie senzorială severă în timpul tratamentului, doza trebuie redusă la 220 mg/m<sup>2</sup> pentru administrările ulterioare. În urma reapariției neutropeniei severe sau a neuropatiei senzoriale severe trebuie efectuată o nouă reducere a dozei, la 180 mg/m<sup>2</sup>. Paclitaxel nu trebuie administrat până când numărul de neutrofile nu revine la  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>. 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. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (valori ale bilirubinei totale  $> 1,5$  și  $\leq 5 \times$  LSN și AST  $\leq 10 \times$  LSN) se recomandă o scădere cu 20% a dozei. Doza redusă poate fi apoi crescută până la doza pentru pacienții cu funcție hepatică normală, dacă pacientul tolerează tratamentul timp de cel puțin două cicluri.

### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:**

În timpul tratamentului cu Paclitaxel trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de Paclitaxel până când neutrofilele nu revin la  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele nu revin la  $> 100000$  celule/mm<sup>3</sup>.

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile

#### **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea oncologie medicală.

### **B. Adenocarcinom pancreatic metastatic**

#### **I. Indicația terapeutică**

În asociere cu gemcitabina este indicat în tratamentul de primă linie la pacienți adulți cu adenocarcinom pancreatic metastatic.

#### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:**

##### **1. Criterii de includere:**

- Pacienți adulți cu adenocarcinom al pancreasului confirmat histopatologic în stadii avansate de boala - boala metastazată confirmat imagistic/histopatologic
- Număr absolut de granulocite de minimum 1500 ( $\times 10^6/l$ ) și un număr de trombocite de 100000 ( $\times 10^6/l$ ) (pentru a putea fi administrat tratamentul cu gemcitabină)

##### **2. Criterii excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile  $< 1500$  celule/ $mm^3$ .

#### **III. Tratament**

Doze și mod de administrare

Paclitaxel (legat de albumina sub forma de nanoparticule) concentrația de 5 mg/ml nu trebuie utilizat în locul sau substituit cu alte forme farmaceutice ale paclitaxelului cu concentrația 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 și 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 și 15 ale fiecărui interval de 28 zile.

Ajustări ale dozei în timpul tratamentului pentru adenocarcinom pancreatic

**Tabelul 1: Reducerea nivelului de dozare la pacienți 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 și/sau trombocitopenie la începutul unui interval sau în timpul unui interval la pacienți cu adenocarcinom pancreatic**

| Ziua intervalului                                                 | Numărătoare NAN (celule/mm <sup>3</sup> ) |     | Număr de trombocite (celule/mm <sup>3</sup> ) | 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 și se continuă cu factori de creștere leucocitari (LEU)<br>SAU<br>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                                    | ȘI  | ≥ 75000                                       | Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>Se administrează tratament cu aceleași doze ca în ziua 8                               |                     |
|                                                                   | ≥ 500 dar < 1000                          | SAU | ≥ 50000 dar < 75000                           | Se administrează tratament cu aceleași niveluri de dozare ca în ziua 8 și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>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                                    | ȘI  | ≥ 75000                                       | Se revine la nivelurile de dozare din ziua 1 și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>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 și se continuă cu factori de creștere leucocitari<br>SAU<br>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 reacții adverse la medicament la pacienții cu adenocarcinom pancreatic**

| Reacții adverse la medicament (RAM)                                     | Doza de paclitaxel                                                                                                                                 | Doze de gemcitabină         |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Neutropenie febrilă:</b><br>de gradul 3 sau 4                        | Se oprește administrarea dozelor până la dispariția febrei și $\text{NAN} \geq 1500$ ; se reia la următorul nivel inferior de dozare <sup>a)</sup> |                             |
| <b>Neuropatie periferică:</b><br>de gradul 3 sau 4                      | Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la $\leq$ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare <sup>a)</sup>   | Se tratează cu aceeași doză |
| <b>Toxicitate cutanată:</b><br>de gradul 2 sau 3                        | Se reduce până la următorul nivel inferior de dozare <sup>a)</sup> ; se întrerupe tratamentul dacă RAM persistă                                    |                             |
| <b>Toxicitate gastrointestinală:</b><br>Mucozită de gradul 3 sau diaree | Se oprește administrarea dozei până când apare o ameliorare până la $\leq$ Gradul 1; se reia la următorul nivel inferior de dozare <sup>a)</sup>   |                             |

<sup>a)</sup> Vezi tabelul 1 pentru reducerile nivelurilor de dozare

#### **IV. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (pentru paclitaxelul și gemcitabină)
- Sarcina, alăptarea.
- Pacienți cu valori inițiale ale numărului de neutrofile  $< 1500$  celule/mm<sup>3</sup>.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

Pentru administrarea asociată a Paclitaxelului și a gemcitabinei, dacă apare neuropatie periferică de Gradul 3 sau peste, se întrerupe administrarea Paclitaxelului; se continuă tratamentul cu gemcitabină în aceeași doză. Administrarea Paclitaxelului se reia în doză scăzută când neuropatia periferică se ameliorează până la Gradul 0 sau 1.

Vaccinul febrei galbene și alte vaccinuri cu virusuri vii gemcitabi nu sunt recomandate pacienților tratați cu gemcitabine

Este necesară prudență deosebită, în special la pacienții care prezintă antecedente de evenimente cardiovasculare, datorită riscului de tulburări cardiace și/sau vasculare la administrarea gemcitabinei.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:**

În timpul tratamentului cu Paclitaxelul trebuie efectuată monitorizarea frecventă a numărului de celule sanguine. Pacienții nu trebuie rețrați cu cicluri ulterioare de Paclitaxelul până când neutrofilele nu revin la  $> 1500$  celule/mm<sup>3</sup>, iar trombocitele nu revin la  $> 100000$  celule/mm<sup>3</sup>

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, biologice și imagistice (CT, IRM) la intervale regulate.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

- progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic);
- toxicități inacceptabile
- apariția sindromului de extravazare capilară (în timpul tratamentului cu gemcitabină)



- apariția 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 indicații, doze, durată tratament, prescriptori a se vedea protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB respectiv protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 337 cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

### **I. Indicația terapeutică**

Tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1).

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:**

#### **1. Criterii de includere:**

- Pacienți cu carcinom urotelial al vezicii urinare non-invaziv confirmat histopatologic, după rezecția trans-uretrală a unei formațiuni tumorale vezicale în stadii incipiente:

- tratamentul curativ al carcinomului in situ;

- tratamentul profilactic al recidivei:

- o carcinomului urotelial limitat la mucoasă - Ta G1 - G2 în caz de tumoră multifocală și/sau recidivantă; Ta G3;

- o carcinomului urotelial invaziv în lamina propria, dar nu în musculatura vezicii urinare (T1);

- o carcinomului in situ.

#### **2. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- Prezența sindromului infecțios urinar

- Hematurie macroscopică prezentă.

- Infecție activă BK (tuberculoza activă, diagnosticată)

### **III. Tratament**

Forma prezentare: pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

Doza și mod de administrare:

O doză de VACCIN BCG, corespunzătoare unei doze utilizate pentru 1 infuzie (instilație) endovezicală, corespunde conținutului unei fiole sau unui flacon (100 mg) reconstituit în 1 ml soluție izotonică de clorură de sodiu.

Administrarea în vezică trebuie efectuată nu mai devreme de 14 zile după prelevarea unui eșantion pentru biopsie din tumora sau membrana mucoasă a vezicii urinare sau după rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare (RUT).

#### **Tratament adjuvant**

Tratamentul cu BCG trebuie inițiat la aproximativ 2 - 3 săptămâni după rezecția transuretrală (RTU) sau biopsia vezicală și fără cateterizare traumatică; se va repeta la intervale săptămânale timp de 6 săptămâni. Cel puțin în cazul tumorilor cu risc mare, această terapie trebuie urmată de tratamentul de întreținere.

#### **Tratament de întreținere**

Pe baza studiilor clinice, terapia de întreținere după inițiere este foarte recomandată. Schema de întreținere recomandată constă din 3 instilații intravezicale săptămânale administrate timp de cel puțin 1 an și până la 3 ani în lunile 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36. În această schemă se administrează până la 27 instilații de-a lungul unei perioade de trei ani. Deși tratamentul de întreținere reduce recurența și ar putea reduce progresia, este posibil ca reacțiile adverse și disconfortul tratamentului să surclaseze beneficiile pentru unii pacienți. Astfel, evaluarea raportului beneficiu/risc și luarea în considerare a preferințelor pacientului sunt importante înainte de începerea sau continuarea tratamentului de întreținere. Necesitatea terapiei de întreținere trebuie să fie evaluată ulterior o dată la fiecare 6 luni după primul an de tratament în funcție de clasificarea tumorală și de răspunsul clinic.

Pacienților tratați cu BCG trebuie să li se dea prospectul și cardul de alertă pentru pacient.

#### **IV. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- BCG nu trebuie utilizat la pacienții imunosupresați sau la cei cu deficiențe imunitare congenitale sau dobândite datorate unei afecțiuni concomitente (de exemplu serologie HIV pozitivă, leucemie, limfom), terapiei anticanceroase (de exemplu citostatice, radioterapie) sau terapiei imunosupresoare (de exemplu corticosteroizi).
- BCG nu trebuie administrat persoanelor cu tuberculoză activă. Riscul de tuberculoză activă trebuie exclus prin anamneza adecvată și, dacă este indicat, prin teste diagnostice conform liniilor directe locale.
- Antecedente de radioterapie a vezicii urinare.
- Tratamentul cu BCG este contraindicat la femeile care alăptează.
- BCG nu trebuie instilat înainte de 15 - 21 zile după o RTU, o biopsie vezicală sau o cateterizare traumatică.
- Perforație vezicală care ar putea avea drept rezultat un risc crescut de infecții sistemice severe.
- Infecție acută a tractului urinar.

Leucocituria izolată asimptomatică și bacteriuria asimptomatică nu sunt contraindicații pentru terapia intravezicală cu BCG, iar tratamentul profilactic cu antibiotice nu este necesar.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

Produsul nu poate fi utilizat intravenos, subcutanat sau intramuscular.

În timpul tratamentului cu BCG, administrarea de antibiotice cu posibil efect bactericid asupra bacililor, derivaților acidului acetilsalicilic (aspirina) și unele medicamente antitrombotice trebuie limitată.

După administrare, trebuie crescută cantitatea de lichide consumată în decurs de 24 de ore de la prima urinare.

Posibilitatea infecțiilor sistemice severe cu BCG și a necesității tratamentului tuberculostatic trebuie să fie luată în considerare înainte de instituirea terapiei cu BCG, în special la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică. Infecții/reacții sistemice severe cu BCG au fost raportate la mai puțin de 5%. Dacă se suspectează o infecție sistemică, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase. Infecția cu BCG poate duce la deces.

Spre deosebire de infecțiile sistemice, sindromul Reiter se prezintă sub forma unei reacții în principal imunomEDIATE, care nu este neapărat cauzată de BCG diseminat, ci ar putea fi declanșată și de BCG localizat în tractul urinar.

Febră sau hematurie masivă - tratamentul trebuie amânat până la remisia febrei sau a hematuriei masive.

Capacitate vezicală mică - riscul de contracție a vezicii urinare poate crește la pacienții cu capacitate vezicală mică.

HLA-B27 - pacienții cu HLA-B27 pozitiv pot avea risc crescut de apariție a artritei reacționale sau a sindromului Reiter.

#### Exacerbarea infecției cu BCG latente (inclusiv diagnostic tardiv)

Au existat raportări de cazuri unice în care bacteriile BCG au persistat în organism mai mulți ani. Aceste infecții cu BCG latente s-ar putea exacerba după mai mulți ani de la infecția inițială, prezentându-se în special sub forma pneumonitei granulomatoase, a abceselor, a anevrismelor infectate și a infecțiilor de la nivelul implanturilor, al grefelor sau al țesuturilor înconjurătoare. Pacientul trebuie să fie informat cu privire la posibilitatea exacerbării tardive a infecțiilor cu BCG latente și trebuie să fie educat cu privire la acțiunile care se impun dacă apar simptome cum sunt febra și scăderea în greutate cu cauză necunoscută. Dacă se suspectează exacerbarea unei infecții cu BCG latente, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase.

#### Pacienți vârstnici

Administrarea BCG la pacienții vârstnici nu este contraindicată. Totuși, riscul unei infecții/reacții sistemice la BCG trebuie să fie luat în considerare înainte de efectuarea primei administrări. Pacienții vârstnici pot suferi de insuficiență renală sau hepatică care ar pute influența tratamentul cu medicamente tuberculostatice în cazul unei infecții/reacții la BCG sistemice severe. De asemenea, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților vârstnici cu stare generală redusă.

#### Sarcină

BCG nu se recomandă în timpul sarcinii.

Pacienți care au contact cu persoane imunodeprimăte - pacienții tratați cu BCG trebuie să ia măsuri de igienă adecvate dacă intră în contact cu persoane imunodeprimăte. M. bovis este mai puțin patogenică decât M. tuberculosis și încă nu s-a raportat transmiterea de la o persoană la alta, însă nu poate fi exclusă, în special la pacienții imunodeprimați.

#### Transmitere sexuală

Până în prezent, nu a fost raportată transmiterea pe cale sexuală a BCG, dar se recomandă abținerea sexuală timp de 48 de ore după administrarea produsului și utilizarea prezervativelor timp de cel puțin 1 săptămână după administrare.

#### Reacții adverse/infecții sistemice severe

Este dificil de făcut deosebirea dintre o infecție cu BCG și o reacție imună la BCG, deoarece simptomele sunt foarte similare la început. Spre deosebire de aceasta, o reacție la BCG sistemică tranzitorie este o reacție adversă foarte frecventă care trebuie să fie diferențiată. Semnele și simptomele clinice ale unei infecții/reacții la BCG în stadiu incipient sunt febră  $> 39,5^{\circ}\text{C}$  timp de cel puțin 12 ore, febră  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  timp de cel puțin 48 ore și înrăutățirea stării generale. Semnele tipice ale unei infecții sunt apariția următoarelor: pneumonie miliară, hepatită granulomatoasă, valori anormale ale testelor funcționale hepatice (în special creșterea valorilor fosfatazei alcaline), disfuncții organice (altele decât ale tractului genito-urinar) cu inflamație granulomatoasă la biopsie, în timp. Dacă se suspectează o infecție sistemică, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase. Infecția cu BCG poate duce la deces. Deși simptomele unei infecții sistemice cu BCG nu sunt diferite de tuberculoză, nu este necesară izolarea pacientului, deoarece M. bovis este mai puțin patogenică la om decât M. tuberculosis.

În cazul exacerbării unei infecții latente, pacienții se prezintă de obicei cu simptome de febră și scădere ponderală cu cauză necunoscută. Mai multe raportări de caz arată că diagnosticul este dificil de stabilit, deoarece simptomele variază și medicii nu suspectează o legătură cauzală cu

infecția cu BCG. Diagnosticul corect și precoce și, în consecință, tratamentul corespunzător este important pentru rezultat, în special la pacienții vârstnici sau debili, pentru evitarea deceselor.

**REȚINEȚI CĂ ESTE DISPONIBIL UN CARD DE ALERTĂ PENTRU PACIENT, CARE SE CONCENTREAZĂ PE ACEST SUBIECT, CARE TREBUIE SĂ FIE ÎNMÂNAT PACIENTULUI.**

Dacă se suspectează o exacerbare a infecției cu BCG latente trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității 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 reacția cutanată este severă sau când diametrul acesteia depășește 1 cm (reacția care depășește 6 mm în diametru este considerată pozitivă), trebuie să se renunțe la imunoterapia planificată. După finalizarea unui tratament de 6 săptămâni, testul intradermic al tuberculinei trebuie repetat, pentru a evalua impactul tratamentului asupra reactivității imune generale a pacientului. La unii pacienți, această reactivitate crește considerabil.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

- Simptome de iritație vezicală care durează  $\geq 48$  ore
- Alte reacții adverse ale aparatului uro-genital: prostatită granulomatoasă simptomatică, epididimită și orhită, obstrucție uretrală și abces renal
- Erupții cutanate, artralgii sau artrite sau sindrom Reiter
- Reacție sistemică la BCG fără semne de șoc septic
- Reacție sistemică la BCG cu semne de șoc septic
- În cazul tratamentului tuberculostatic, tratamentul cu BCG trebuie întrerupt definitiv

#### **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

#### **I. Indicația terapeutică:**

Arterita cu celule gigante (ACG)

#### **II. Criterii de includerea unui pacient în tratament:**

##### **1. Criterii de includere:**

- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante
- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice de VSH și CRP)
  - Simptome (de exemplu):
    - o debut nou de cefalee localizată persistentă
    - o simptome constituționale (de ex. scădere ponderală  $> 2$  kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)
    - o claudicație de mandibulă și/sau limbă
    - o simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuității vizuale, diplopie
    - o simptome de polimialgie reumatică

- o claudicație de membre
- Semne (de exemplu):
  - o sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor
  - 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;
- Pacienți adulți.

## 2. Criterii de excludere:

- ACG tratată anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a răspuns
- Pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST  $> 5 \times$  LSN.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament
- Pierderea calității de asigurat

## III. Tratament: doză/mod de administrare/perioada de tratament/ajustare doze:

Tocilizumab, 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația 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 în cazul persistenței activității bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumab 162 mg se poate relua după întrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau
- PCR  $\geq$  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                                                       | Acțiune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $> 1$ până $3 \times$ față de limita superioară a valorilor normale (LSN) | <p>Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.</p> <p>Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența 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).</p> <p>Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.</p> |
| $> 3$ până la $5 \times$ LSN                                              | Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la $< 3 \times$ LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori $>$ până la $3 \times$ LSN.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                          |                                                                                                                                             |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | Pentru creșteri persistente $> 3 \times \text{LSN}$ (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește. |
| $> 5 \times$ față de LSN | Tratamentul cu RoActemra se oprește.                                                                                                        |

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

| Valori de laborator<br>(celule $\times 10^9/\text{l}$ ) | Acțiune                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NAN $> 1$                                               | Menținerea dozei                                                                                                                                                                                                                                                  |
| NAN între 0,5 și 1                                      | Se întrerupe administrarea de RoActemra.<br>Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/\text{l}$ , se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| NAN $< 0,5$                                             | Tratamentul cu RoActemra se oprește.                                                                                                                                                                                                                              |

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

| Valori de laborator<br>(celule $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) | Acțiune                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 până la 100                                             | Se întrerupe administrarea de RoActemra.<br>Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| $< 50$                                                     | Tratamentul cu RoActemra se oprește.                                                                                                                                                                                                                                                 |

#### IV. Contraindicații/Precauții:

- Alergie severa sau intoleranța la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub  $2 \times 10^9/\text{l}$ .
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumab la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispune la infecții.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale ALT sau AST  $> 1,5 \times \text{LSN}$ .
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiența renală moderată până la severă
- Sarcina și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceră intestinală sau diverticulită.

- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.

- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea 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 inițiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

#### **V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:**

- pacienții tratați cu Tocilizumab (162 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apare în cursul tratamentului.

- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor și simptomelor de boală descrise mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminaze, hemograma, profil lipidic)

- Evaluarea eficacității tratamentului se face prin absenta episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH  $\geq 30$  mm/h și/sau PCR  $\geq$  limita superioară a valorilor normale.

- În cazul apariției unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrați în asociere.

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Reacții adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitivă a terapiei

- Lipsa răspunsului la tratament

**VII. Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă.

Obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

#### **I. Indicația terapeutică:**

##### Sindroame febrile periodice

Canakinumabum este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și 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 și 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 și 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 adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și 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 prezența manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

Medicul curant va urmări următoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralгии, mialгии, limfadenopatii, dureri abdominale, cefalee, serozite, etc;

- Modificări ale investigațiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie și trombocitoză, anemie, creșterea reactanților de fază acută.

- Se mai pot folosi pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncții lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creșteri ale nivelului de proteine, creșterea 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 și NOMID).

### **2. Criterii de excludere:**

- Reacții de hipersensibilitate severa sau intoleranță la Canakinumab

- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament

- Pierderea calității de asigurat

- Lipsa răspunsului la tratament

## **III. Tratament: doză/mod de administrare/perioada de tratament/ajustare doze:**

### **Doze:**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu CAPS este:

#### **Adulți, adolescenți și copii $\geq 4$ ani:**

- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală  $> 40$  kg

- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 15$  kg și  $\leq 40$  kg

- 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 7,5$  kg și  $< 15$  kg

#### **Copii cu vârsta de 2 până la $< 4$ ani:**

4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 7,5$  kg

Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.

La pacienții cărora li se administrează o doză inițială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și 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 obține un răspuns



complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kgc administrate la intervale de 8 săptămâni. Dacă nu a fost obținut 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 obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

La pacienții cu o doză inițială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obținut 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 obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF este:

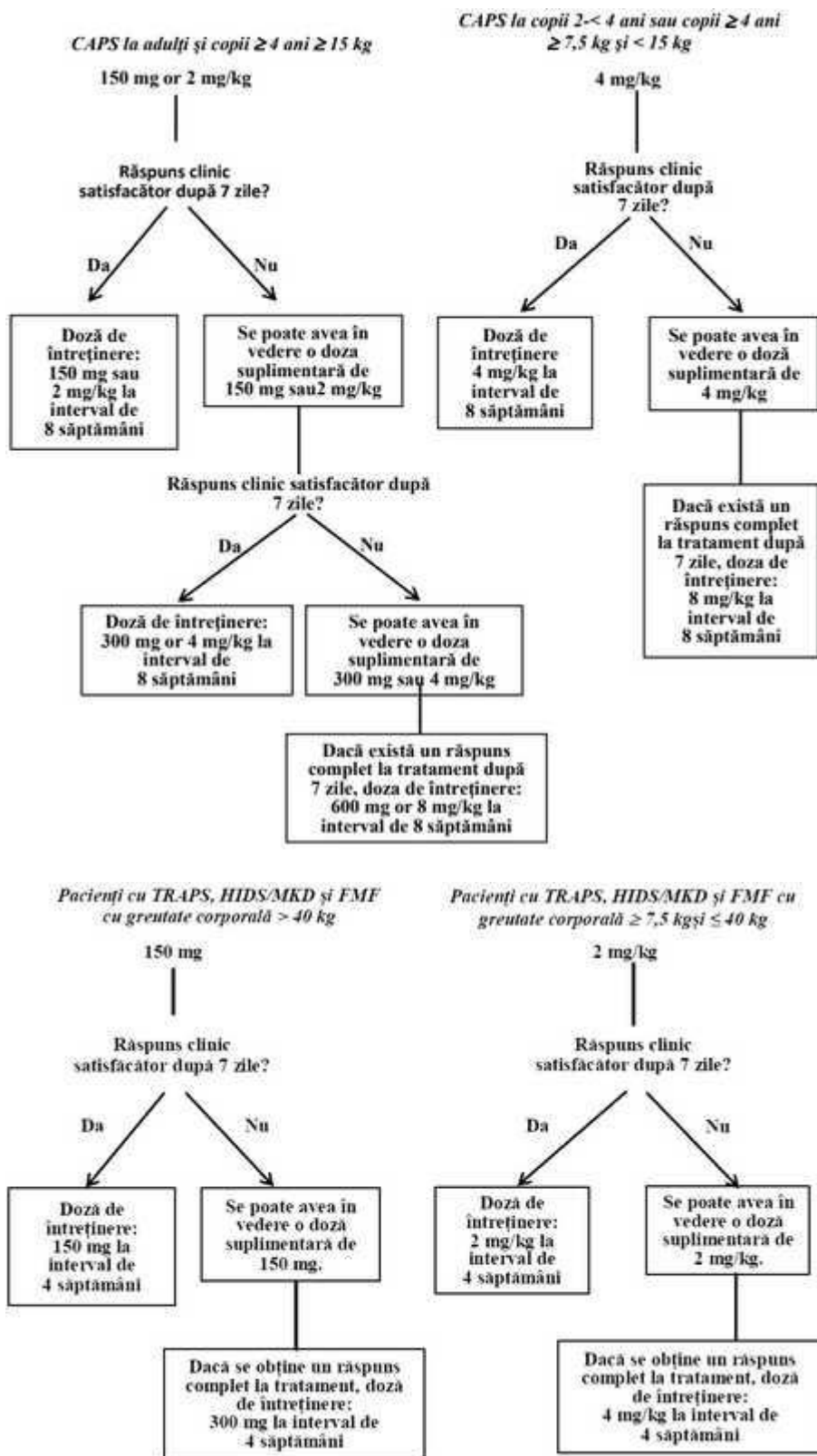
- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 7,5$  kg și  $\leq 40$  kg

Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată. Dacă nu a fost obținut 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 obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală  $\leq 40$  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 brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, de fiecare dată când se administrează o injecție, pentru a evita apariția durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele cu echimoze sau acoperite de erupții cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injectarea în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.



#### IV. Contraindicații/precauții:

**Hipersensibilitate** la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**Infecții:** - canakinumab este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați atent, pentru detectarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu canakinumab. Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării canakinumab la pacienți cu infecții, antecedente de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispute la infecții.

Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală. În cazul apariției unei infecții severe în timpul terapiei cu canakinuma, tratamentul se întrerupe temporar, pana la vindecarea infecției.

### **Screening pentru tuberculoză**

La aproximativ 12% dintre pacienți 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 infecție latentă sau activă cu tuberculoză. Nu se cunoaște dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, crește riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată. Trebuie efectuate teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toți pacienții (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab și după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență 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 pacienții cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

### **Neutropenie și leucopenie**

Frecvent s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN]  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) și a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, 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 și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

### **Neoplazii**

Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu canakinumab. Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

### **Reacții de hipersensibilitate**

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.

### **Funcție hepatică**

În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

### **Vaccinări**

Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecției prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienți cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile.

Înainte de inițierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienților adulți, copii și adolescenți să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat.

#### **Reacții adverse:**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost infecțiile, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenței reacțiilor adverse la medicament la administrarea tratamentului pe termen lung.

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienții cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut.

La pacienții cu CAPS au fost observate rar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab, au fost observate creșteri asimptomatice și ușoare ale bilirubinemiei, fără creșteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.

În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creștere a dozei, reacții ca infecțiile (gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare), vărsături și amețeli au fost mai frecvent raportate în cadrul grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.

La pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF au fost raportate scăderi  $\geq$  grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienți (frecvente) și scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienți, scăderile au fost, în general, tranzitorii și infecția asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacție adversă.

La pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF au fost raportate scăderi ale numărului de plachete ( $\geq$  grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienți, hemoragia nu a fost identificată ca reacție adversă. Scăderea ușoară și trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienți, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

#### **V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:**

- pacienții tratați cu Canakinumab (Ilaris) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.

- Monitorizarea eficacității tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului  
- Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

**VII. Prescriptori:** inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 340 cod (M09AX09): DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

## **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, având o incidență de aproximativ 1 la 7 - 10.000 de nou-născuți.

Boala este determinată de deleția homozigotă (sau deleția heterozigotă asociată cu mutație punctiformă) a genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron), având ca urmare **deficitul proteinei SMN (proteină responsabilă pentru supraviețuirea neuronilor motori)**. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN determină degenerarea neuronilor motori din măduva spinării și trunchiul cerebral și atrofie musculară secundară.

Deficitul de proteină SMN la persoanele cu atrofie musculară spinală poate fi parțial compensat de gena SMN2. Cu cât numărul de copii ale genei SMN2 este mai mic, cu atât afecțiunea are o evoluție mai gravă. Persoanele cu 1 - 3 copii SMN2 au fenotipurile cele mai severe de boală.

AMS este o boală severă și progresivă, având risc crescut de complicații și deces prin afectarea respirației și deglutiției.

## **II. INDICAȚII TERAPEUTICE**

**Tratamentul cu ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC este indicat pentru:**

- pacienți cu atrofie musculară spinală (amiotrofie spinală, AMS) asociată cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q și diagnostic clinic de AMS de tipul 1 sau
- pacienți cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei SMN2.

## **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 potențiale, realizată într-un centru acreditat pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea bolilor neuromusculare, de către un medic neurolog pediatru cu experiență în tratarea pacienților cu AMS. Evaluarea inițială se realizează în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.

### **A. Obiectivele tratamentului:**

1. **Pacienții cu diagnostic clinic de AMS tip 1**, asociat cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q - îmbunătățirea și/sau menținerea funcției motorii, ameliorarea funcției respiratorii (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la necesitatea ventilației asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

2. **Pacienții** cu AMS asociată cu mutație bialelică la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q și maximum 3 copii ale genei SMN2 - realizarea/îmbunătățirea achizițiilor motorii (susținerea capului, poziția șezândă fără sprijin și mers independent), evitarea suportului respirator permanent sau prelungirea timpului până la ventilație asistată permanentă și creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții copilului.

### **B. Criterii de includere (îndeplinite cumulativ):**

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

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

2. Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării între 3 kg și 13,5 Kg și vârsta < 2 ani (< 24 luni).

3. Titru al anticorpilor anti virus adeno-asociat serotip 9 (AAV9)  $\leq 1:50$  (efectuat cu cel mult 30 de zile înainte de administrare).

4. Minimum 12 puncte pe scala CHOP-INTEND în momentul administrării medicației.

5. Efectuarea vaccinării în conformitate cu schema obligatorie a Ministerului Sănătății în momentul administrării medicației.

6. Pacienții eligibili trebuie să se încadreze într-una dintre următoarele categorii (și să îndeplinească obligatoriu și celelalte criterii de includere):

a. Pacienți netratați anterior pentru aceleași indicații.

b. Pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, conform criteriilor stabilite în protocoalele terapeutice aferente, reacții adverse, condiții anatomice dificile).

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

7. Consimțământ informat al aparținătorului/tutorei legal cu privire la administrarea terapiei și complianța la programul administrare și mai ales de monitorizare pre și post-tratament. Până la apariția consensurilor internaționale care să susțină necesitatea administrării unui alt tratament în paralel, pacienții tratați cu onasemnogen abeparvovec prin programul național nu vor putea continua cu alte tratamente aprobate pentru aceeași indicație în cadrul programelor naționale de tratament.

**C. Evaluări clinice și paraclinice obligatorii înainte de inițierea terapiei (cele optionale se vor efectua în funcție de situația clinică):**

1. Test genetic care atestă mutația bialelică a genei SMN1 și determinarea numărului de copii ale genei SMN2.

2. Anamneza detaliată cu precizarea tratamentelor și vaccinurilor efectuate în ultimele 3 luni.

3. Examenul clinic general, inclusiv neurologic.

4. Evaluarea etapelor de dezvoltare motorie folosind scala Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

5. Determinarea greutății corporale a copilului în raport cu vârsta, utilizând curbele de creștere ale OMS.

6. Evaluare pe scala CHOP-INTEND.

7. Determinarea titrului de anticorpi anti AAV9 (rezultat valabil 30 zile).

8. Evaluarea funcției hepatice: TGO, TGP, GGT, bilirubină totală și directă.

9. Teste inflamatorii obligatorii: fibrinogen, VSH, proteina C reactiva, C3, C4. Opțional, dacă medicul curant consideră a fi necesare, pentru excluderea unor infecții active: test rapid antigen SARS-CoV-2, test HIV, Ig M CMV, Ag HBs etc.

10. Evaluarea funcției renale: uree, creatinină, examen sumar urină.

11. Hemoleucogramă completă incluzând valoarea hemoglobinei și a nr. de trombocite, frotiu de sânge periferic.

12. Coagulograma.

13. Concentrația de troponină-I.

14. Opțional: 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  $\geq 2$  ani ( $\geq 24$  luni).

2. Titru anticorpi anti AAV9  $> 1:50^*$ ).

3. Suport ventilator permanent sau necesitatea ventilației non-invazive pentru mai mult de 16 ore zilnic, în perioada de 14 zile înainte de administrare.

4. Infecții active.

5. Alte afecțiuni care, în opinia medicului curant sau a echipei terapeutice, contraindică administrarea terapiei.

6. Teste de laborator modificate, cu relevanță clinică (TGO, TGP > 2x limita superioară normală (LSN); bilirubina > 2.0 mg/dl; creatinina > 1.0 mg/dl; hemoglobina < 8 g/dl sau > 18 g/dl; Leucocite > 20.000/mm<sup>3</sup>; trombocite < 50.000/mm<sup>3</sup>).

7. Hipersensibilitate la substanța activă sau excipienți, 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.

Pacienților li se va administra o **doză nominală de  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg onasemnogen abeparvovec**. Volumul total este stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului.

În tabelul de mai jos (tabelul 1) este prezentată doza recomandată pentru pacienții cu greutate corporală cuprinsă între 3 și 13,5 kg.

Tabelul 1 - Doza recomandată în funcție de greutate

| Intervalul de greutate a pacientului (kg) | Doza (vg)             | Volumul total al dozei <sup>a)</sup> (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 | $1,49 \times 10^{15}$ | 74,3 |

<sup>a)</sup> NOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă și numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.

## B. Mod de administrare

Pacienții 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 durată 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 obstrucție a primului cateter.**

După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Măsurile de precauție care trebuie să fie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Medicamentul se transportă congelat ( $\leq -60^\circ \text{C}$ ). În momentul recepției în centrul de tratament se păstrează la frigider (între  $2^\circ \text{C}$  și  $8^\circ \text{C}$ ), în ambalajul original. Data recepționării 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 și 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 conținând vectorul se va îndepărta și distruge conform normelor legale în vigoare, dacă medicamentul nu este perfuzat în decurs de 8 ore.

Acest medicament conține un microorganism modificat genetic. Prin urmare, farmaciștii, medicii și asistentele trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să utilizeze mănuși, ochelari de protecție, halat de protecție 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 creșterea valorilor transaminazelor serice, creșterea 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 și 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 și înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, trebuie ca pacientul să nu prezinte semne și simptome de boală infecțioasă activă de orice etiologie.**



Tratamentul cu imunomodulatoare nu trebuie să fie instituit în cazul în care sunt prezente infecții active, fie acute (de exemplu, infecții respiratorii acute sau hepatită acută), fie cronice necontrolate (de exemplu, hepatită B activă cronică) putând avea drept rezultat evoluții clinice mai severe ale infecției 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 onasemnogen 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                     | <p>Urmărit de:</p> <p>În cazul pacienților cu examen clinic normal, valori normale ale bilirubinei totale și ale căror valori serice ale TGO și TGP sunt ambele sub <math>2 \times</math> limita superioară a valorilor normale (LSN) la sfârșitul perioadei de 30 de zile, dozele pot fi reduse conform cu schema alăturată.</p> <p><b>Sau</b></p> <p>În cazul pacienților cu valori anormale ale funcției hepatice la sfârșitul perioadei de 30 de zile*): se continuă corticoterapia până când valorile serice ale TGO și TGP sunt sub <math>2 \times</math> LSN, apoi se reduce treptat doza, conform cu schema alăturată.</p> | <p>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 și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi.</p> <p>Atunci când valorile serice ale bilirubinei totale sunt normale iar valorile serice ale TGO și TGP sunt sub <math>2 \times</math> LSN, doza de corticosteroizi poate fi redusă treptat**).</p> <p>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 și apoi 2 săptămâni doza de prednison 0,25 mg/kg/zi. Schema de scădere poate fi adaptată de către medicul curant și poate fi mai lentă, la nevoie.</p> |
|                     | <p><b>Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec astfel: săptămânal, în prima lună, apoi la interval de 2 săptămâni în luna a 2a și a 3a după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, sau până când funcția hepatică este în limite normale (vezi hepatotoxicitate)</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

\*) Trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog pediatru dacă pacienții nu răspund adecvat la doza echivalentă cu 1 mg/kg/zi prednison cu administrare orală pentru evaluare și 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 țină cont de posibilitatea insuficienței suprarenale, fiind recomandată consultarea cu medicul endocrinolog.

## **V. TRASABILITATE**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate în foaia de observație a pacientului.

## **VI. EFECTE ADVERSE ȘI PRECAUȚII**

### Hepatotoxicitate

- Administrarea vectorului AAV9 poate duce la creșterea valorilor serice ale transaminazelor, care poate fi gravă.
- Înainte de perfuzie, funcția hepatică a tuturor pacienților trebuie să fie evaluată prin examen clinic și analize de laborator (TGO și TGP, GGT și bilirubina directă și totală).
- Pentru a atenua eventualele creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la toți pacienții, înainte și după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec, trebuie să se administreze sistemic un corticosteroid conform indicațiilor de mai sus.
- Funcția hepatică trebuie să fie monitorizată timp de cel puțin 3 luni după perfuzie sau oricât este necesar până la normalizarea funcției 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 sfârșitul perioadei de descreștere 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  $2 \times \text{LSN}$ .**

### 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 și trebuie să fie monitorizat în decursul primelor două săptămâni după perfuzare (la 2 - 3 zile în primele 2 săptămâni), cel puțin săptămânal în prima lună și la interval de două săptămâni în luna a doua și a treia.**

### Microangiopatie trombotică

Cazurile de microangiopatie trombotică (MAT) au fost raportate la aproximativ o săptămână după perfuzarea onasemnogen abeparvovec. MAT este o afecțiune acută care pune viața în pericol. Se caracterizează prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, putând determina și afectare renală acută.

Trombocitopenia este o caracteristică-cheie a MAT, prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat îndeaproape în primele două săptămâni următoare perfuziei și periodic, ulterior. **În cazul trombocitopeniei, trebuie efectuată o evaluare suplimentară, inclusiv teste de diagnostic pentru anemie hemolitică și disfuncție renală.** Dacă pacienții prezintă semne clinice (echimoze peteșii, sângerări, oligurie, convulsii) sau rezultate de laborator care să susțină diagnosticul de MAT, trebuie solicitat imediat consultul unui medic specialist hematolog și la nevoie a unui medic specialist nefrolog pentru abordarea terapeutică a MAT. Aparținătorii trebuie informați cu privire la semnele și simptomele MAT și trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală de urgență dacă apar astfel de simptome.

### Valori crescute ale troponinei-I

Valorile crescute ale troponinei-I constatate la unii pacienți pot indica posibile leziuni ale țesutului miocardic. **Valorile troponinei-I trebuie verificate înainte de perfuzia cu onasemnogen abeparvovec și trebuie să fie monitorizate cel puțin 3 luni după perfuzia cu onasemnogen abeparvovec sau până când valorile revin în intervalul de referință normal.** Monitorizarea se face săptămânal în prima lună după administrare, apoi lunar în lunile 2 și 3, sau până când valorile revin la normal. Se va lua în considerare consultul de specialitate al unui cardiolog pediatru, dacă este necesar.

#### Alte precauții după administrarea tratamentului

S-a constatat eliminarea temporară a onasemnogen abeparvovec, în principal prin urină și materii fecale. Persoanelor care au grijă de pacient și familiei pacientului trebuie să li se ofere următoarele instrucțiuni privind manipularea corectă a produselor de excreție ale pacientului:

- Igiena corectă a mâinilor este obligatorie în cazul contactului direct cu produsele de excreție ale pacientului timp de cel puțin 1 lună după tratamentul cu onasemnogen abeparvovec.
- Scutecele de unică folosință pot fi sigilate în pungi de plastic și eliminate la deșeuri menajere.

### **VII. MONITORIZAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI**

Se face prin:

1. Examen neurologic incluzând evaluarea pe scale funcționale adecvate vârstei și stării pacientului la 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48 de luni după administrarea medicației. Ulterior în funcție de evoluție la fiecare 6 luni.

2. Ineficiența tratamentului se consideră când:

a. este necesară implementarea ventilației permanente la mai puțin de 48 luni de la administrarea medicamentului definită prin:

- Necesitatea ventilației invazive precedată de traheostomă mai mult de 16 ore pe zi continuu minim 14 zile consecutiv (în afara unui episod acut respirator și excluzând ventilația necesară perioperator)

- Sau ventilația mecanică permanentă.

b. pierderea achizițiilor motorii în 48 luni de la administrarea tratamentului (după scala OMS).

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

### **VIII. PRESCRIPTORI**

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic neurolog pediatru cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS).

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului național de tratament, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 341 cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

#### **I. Indicație**

Selumetinib în monoterapie este indicat la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și 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 și adolescenți cu vârste cuprinse între  $\geq 3$  ani și  $< 18$  ani și suprafața corporală  $\geq 0.55$  m<sup>2</sup> 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 deglutiție.

\*\*) Confirmarea histologică nu este necesară în prezența unei bune caracterizări clinice și radiologice a formațiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform

\*\*\*) Copii cu cel puțin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotență funcțională) **SAU** copii fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de a dezvolta morbidități - leziunile cervicale și de la nivelul extremității 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 și afectare funcțională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităților care produc hipertrofia membrelor și impotența funcțională, leziuni care pot deveni dureroase.

\*\*\*\*) Prezența unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanțială.

Notă.

Înainte de inițierea tratamentului:

- Pacienții trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate
- Pacienții trebuie să aibă funcție cardiacă normală (fracția de ejeție peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) și să nu fi avut boala cardiacă în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficiența cardiacă), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă
- Pacienții trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/ $\mu$ l, numărul de trombocite peste 100.000/ $\mu$ l și nivelul hemoglobinei peste 9g/dl
- Pacienții trebuie să aibă nivelul TGO până în 1,5 x limita superioară a normalului și bilirubina până în 1,5 x limita superioară a normalului, cu excepția persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert
- Pacienții trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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                                        |

- Pacienții de vârstă fertilă sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive

- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la inițiere și la controalele ulterioare

- Pacienții și aparținătorii legali trebuie să semneze consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

## **2. Criterii de excludere:**

- Refuzul pacienților și aparținătorilor legali de a semna consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

- Selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă

- Insuficiența cardiacă grad III - IV NYHA

- Insuficiență hepatică severă

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP

- Boală sistemică severă sau necontrolată (instabilă sau recompensată respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, infecție activă inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal

- Vârstă fertilă și nu se folosesc mijloace contraceptive

- Sarcină sau alăptare

- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcționat împotriva tumorii

- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesită sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie

- Necesitatea efectuării unei intervenții chirurgicale electivă pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la inițierea tratamentului

- Afecțiuni oftalmologice precum detașare 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).

- Greață refractară și vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecție intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbția sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.

- Contraindicații 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 concentrații: capsule de 10 mg și capsule de 25 mg. Se administrează oral de două ori pe zi (aproximativ la 12 ore), cu post complet 2 ore înainte și o oră după administrare.

- Doza recomandată de Selumetinib în monoterapie este de 25 mg/m<sup>2</sup> din aria suprafeței corporale. Doza va fi rotunjită la cea mai apropiată valoare ca multiplu de 5 mg sau de 10 mg care se poate obține (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de Selumetinib de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza necesară (Tabelul 2).

Tabelul 2 - Doza recomandată în funcție de suprafața corporală\*)

|                                                                                                                  |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 0,55 - 0,69 m <sup>2</sup>                                                                                       | 20 mg dimineața și 10 mg seara |
| 0,70 - 0,89 m <sup>2</sup>                                                                                       | 20 mg de două ori/zi           |
| 0,90 - 1,09 m <sup>2</sup>                                                                                       | 25 mg de două ori/zi           |
| 1,10 - 1,29 m <sup>2</sup>                                                                                       | 30 mg de două ori/zi           |
| 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup>                                                                                       | 35 mg de două ori/zi           |
| 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup>                                                                                       | 40 mg de două ori/zi           |
| 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup>                                                                                       | 45 mg de două ori/zi           |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>                                                                                            | 50 mg de două ori/zi           |
| *) Doza recomandată pentru pacienții cu suprafață corporală mai mică de 0,55 m <sup>2</sup> 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 apariția unei toxicități intolerabile (peste Grad 2 - a se vedea Tabelul 3) Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani, prin urmare, continuarea tratamentului la adulți trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile individuale ale pacienților, 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 și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Reducerile recomandate ale dozelor sunt prezentate în Tabelul 3 și pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentrații diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 3 - Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacțiilor adverse

| Aria suprafeței corporale  | Doza inițială de Selumetinib <sup>a)</sup><br>(mg/de două ori pe zi) | Prima reducere a dozei<br>(mg/doză) |       | A doua reducere a dozei<br>(mg/doză <sup>b)</sup> ) |       |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------|-------|
|                            |                                                                      | Dimineața                           | Seara | Dimineața                                           | Seara |
| 0,55 - 0,69 m <sup>2</sup> | 20 mg dimineața și<br>10 mg seara                                    | 10                                  | 10    | 10 o dată/zi                                        |       |
| 0,70 - 0,89 m <sup>2</sup> | 20                                                                   | 20                                  | 10    | 10                                                  | 10    |
| 0,90 - 1,09 m <sup>2</sup> | 25                                                                   | 25                                  | 10    | 10                                                  | 10    |
| 1,10 - 1,29 m <sup>2</sup> | 30                                                                   | 25                                  | 20    | 20                                                  | 10    |
| 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup> | 35                                                                   | 25                                  | 25    | 25                                                  | 10    |
| 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup> | 40                                                                   | 30                                  | 25    | 25                                                  | 20    |
| 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup> | 45                                                                   | 25                                  | 30    | 25                                                  | 20    |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>      | 50                                                                   | 35                                  | 35    | 25                                                  | 25    |

- a.) În funcție de suprafața corporală, conform Tabelului 2.  
b.) Se întrerupe permanent tratamentul la pacienții care nu pot tolera Selumetinib după două reduceri de doză.

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 - Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

| Grad CTCAE*)                                                            | Modificarea recomandată a dozei                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grad 1 sau 2 (tolerabile - pot fi controlate cu tratament de suport)    | Se continuă tratamentul și se monitorizează conform indicațiilor clinice                                                                 |
| Grad 2 (intolerabile - nu pot fi controlate cu tratament de suport) sau | Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și 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 și 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 fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS):** În situațiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu  $\geq 10$  puncte procentuale față de momentul inițial și 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 pacienții cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.

**Modificările dozei în cazul toxicității oculare:** Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienții diagnosticați cu detașare a epitelului 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 pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare.

La pacienții diagnosticați 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 moderați ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată și trebuie luați în considerare agenți 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  $25 \text{ mg/m}^2$  de două ori/zi, doza se reduce la  $20 \text{ mg/m}^2$  de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent  $20 \text{ mg/m}^2$  de două ori/zi, doza se reduce la  $15 \text{ mg/m}^2$  de două ori/zi (Tabelul 5).

Tabelul 5 - Doza recomandată pentru a obține un nivel de  $20 \text{ mg/m}^2$  sau  $15 \text{ mg/m}^2$  de două ori/zi

| Aria suprafeței corporale  | 20 mg/m <sup>2</sup> de două ori pe zi (mg/doză) |       | 15 mg/m <sup>2</sup> de două ori pe zi (mg/doză) |       |
|----------------------------|--------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------|-------|
|                            | Dimineata                                        | Seara | Dimineata                                        | Seara |
| 0,55 - 0,69 m <sup>2</sup> | 10                                               | 10    | 10 mg o dată/zi                                  |       |
| 0,70 - 0,89 m <sup>2</sup> | 20                                               | 10    | 10                                               | 10    |
| 0,90 - 1,09 m <sup>2</sup> | 20                                               | 20    | 20                                               | 10    |
| 1,10 - 1,29 m <sup>2</sup> | 25                                               | 25    | 25                                               | 10    |
| 1,30 - 1,49 m <sup>2</sup> | 30                                               | 25    | 25                                               | 20    |
| 1,50 - 1,69 m <sup>2</sup> | 35                                               | 30    | 25                                               | 25    |
| 1,70 - 1,89 m <sup>2</sup> | 35                                               | 35    | 30                                               | 25    |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>      | 40                                               | 40    | 30                                               | 30    |

**Modificarea dozei în caz de Insuficiență hepatică.** Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

**Modificările dozei în caz de Insuficiență renală** Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficiența renală nu va avea o influență importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal (ARST).

**Creșterea nivelului creatinkinazei serice (CK)** este de obicei asimptomatică sau poate să asocieze mialgii și nu impune modificări ale dozelor de tratament.

#### **Modificările dozei în caz de reacții adverse dependente de doza**

Dacă pacientul experimentează o reacție adversă dependentă de doză se va întrerupe medicația. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectivă reacție adversă este reclasificată ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicației, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistența reacțiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariția reacțiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluția totală a reacțiilor adverse.

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

a) Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Eruptia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară și acneiformă), paronichia (panarițiu) și modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiul clinic pivot. Eruptia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului și xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3 - 11 ani), iar erupția cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertății (vârsta cuprinsă între 12 - 16 ani).

b) Administrare suplimentară de vitamina E

Capsulele de Selumetinib conțin vitamina E: cele de 10 mg conțin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conțin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot crește riscul de hemoragie la pacienții 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 internațional



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 înghițite întregi. Unii pacienți, 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 pacienților 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 și 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 potențial pentru făt.

#### e) Interacțiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienții 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, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.

- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină și fluconazol) și CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.

- În cazul pacienților de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului și oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.

- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderați 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 eficacității terapeutice**

Se va efectua în centrul în care s-a inițiat tratamentul, conform Anexei 1

### **VI. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată de către medicul prescriptor în funcție de recomandările din RCP, astfel:

- Lipsa beneficiului clinic.
- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivată de către medicul prescriptor.
- Apariția unei toxicități inacceptabile la medicament.
- Reducere a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).
- Apariția valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

- Diagnostic de detașare 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 stabilește diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.

- La pacienții 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 complianță a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturilor medicului.

## VII. Prescriptori

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru cu experiență pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).

Tratamentul cu Selumetinib trebuie **inițiat** în condițiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală și de urmărire periodică, fiind **asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru și medic genetică medicală**.

**Continuarea** tratamentului se poate face de către un **medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală și pediatrie sau de medici în specialitatea neurologie, oncologie genetică medicală pentru pacienții adulți la care se continuă tratamentul (vezi cap. III pct.2).**

38

## Anexa 1

| Monitorizare*)                                                                                                                                                      | La inițierea tratamentului | Lunar (în primele 3 luni de la inițiere) | Ulterior la fiecare 3 luni (pe durata primului an de la inițiere) | La fiecare 6 luni (din al doilea an de la inițiere ) | Investigații efectuate anual |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Examen clinic</b><br>Examen clinic general, neurologic, oncologic<br>Parametri de creștere: talia, greutatea, perimetrul cranian, suprafața corporală            | X                          | X                                        | X                                                                 | X                                                    |                              |
| <b>Analize de laborator</b><br>Hemoleucograma<br>Frotiu de sânge periferic și reticulocite<br>Transaminaze (TGO, TGP, GGT)<br>Bilirubină totală, directă, indirectă | X                          | X**)                                     | X                                                                 | X                                                    |                              |

|                                                                               |   |   |   |                       |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|-----------------------|--------------------|
| Fosfataza alcalină                                                            |   |   |   |                       |                    |
| Proteinele totale                                                             |   |   |   |                       |                    |
| Albumină                                                                      |   |   |   |                       |                    |
| Profil coagulare                                                              |   |   |   |                       |                    |
| Uree                                                                          |   |   |   |                       |                    |
| Creatinină                                                                    |   |   |   |                       |                    |
| Acid uric                                                                     |   |   |   |                       |                    |
| Ionogramă                                                                     |   |   |   |                       |                    |
| Dozarea CK totală și fracțiuni                                                |   |   |   |                       |                    |
| Examenul sumar de urină                                                       |   |   |   |                       |                    |
| Test de sarcină la adolescentele active sexual care nu folosesc contraceptive |   |   |   |                       |                    |
| Serologia pentru HIV, HVB, HVC                                                | X |   |   | X (la fiecare 6 luni) |                    |
| <b>Evaluare cardiologică</b>                                                  |   |   |   |                       |                    |
| Ecocardiografia cu calcularea FEVS                                            | X |   | X | X***)                 |                    |
| Electrocardiograma                                                            | X | X | X | X                     |                    |
| <b>Evaluarea oftalmologică</b>                                                | X |   |   |                       | X****)             |
| Acuitate vizuală                                                              |   |   |   |                       |                    |
| Examenul fundului de ochi                                                     |   |   |   |                       |                    |
| Câmp vizual                                                                   |   |   |   |                       |                    |
| <b>Imagistică</b>                                                             |   |   |   |                       |                    |
| (Imagerie prin rezonanță magnetică= IRM 1,5T)                                 | X |   |   | X                     | X (maxim la 2 ani) |

\*) se poate realiza oricând apar reacții adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic

\*\*) lunar în primele 6 luni de tratament

\*\*\*)) la 3 - 6 săptămâni, până la normalizarea funcției cardiace dacă tratamentul se întrerupe datorită scăderii fracției de ejeție ca urmare a administrării de Selumetinib

\*\*\*\*)) anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/dacă se constată detașarea epiteliului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul și pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

#### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

**1. Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.**

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- forma ușoară, 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 Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80 - 85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporția formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.<sup>i</sup>

## **2. Manifestările hemoragice:**

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 și 3).

**Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare**

| Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente) | Caracteristicile sângerării                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severă (F VIII < 1%)                                         | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată      |
| Moderată (F VIII 1 - 5%)                                     | Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale |
| Ușoară (F VIII 5 - 40%)                                      | Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale                         |

**Tabel nr. 2: Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare**

| Localizarea hemoragiilor | Frecvența (%) |
|--------------------------|---------------|
| Hemartroze               | 70 - 80       |
| Hemoragii musculare      | 10 - 20       |
| Alte hemoragii majore    | 5 - 10        |
| Hemoragii                | SNC < 5       |

**Tabel nr. 3: În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol**

| Hemoragii severe              | Hemoragii care pun viața în pericol |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| Articulații                   | Cerebrale (SNC)                     |
| Musculatura și țesuturile moi | Gastrointestinale (GI)              |
| Bucale/nazale/intestinale     | Gât/faringe                         |
| Hematurie                     | Traumatisme severe                  |

## **3. Protocol de diagnostic inițial 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 și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA);
- timp de consum de protrombină;
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
- determinarea concentrației 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 concentrației 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 și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX.

## **II. INDICAȚII TERAPEUTICE:**

### **Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) - face obiectul unui contract cost-volum**

Substanța 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) și 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 atașat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acțiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienții cu hemofilie A. Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conține fragmentul PEG și 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:**

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

## **2. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: Clorură de sodiu, L-Histidină, Zahăr, Polisorbat 80, L-Metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu, Acid clorhidric;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de hamster;
- Pacienții 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 și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și de intensitatea sângerării, de nivelul activității vizate a factorului VIII și de starea clinică a pacientului. Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), stabilite conform standardului actual al concentrației stabilit de OMS privind medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procent (raportat la valoarea plasmatică normală la om), fie, de preferință, în unități internaționale pe dl (raportat la standardul internațional actual privind nivelul de factor VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității 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 injecție intravenoasă (timp de aproximativ 2 minute) după reconstituirea pulberii cu 4 ml din solventul furnizat (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă).

### **3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:**

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definit a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **50 UI de turoctocog alfa pegol per kg greutate corporală la fiecare 4 zile**. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

Doza la adolescenți (12 ani și peste) este aceeași cu cea pentru adulți.

### **4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":**

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

**Unități internaționale (UI) necesare = greutatea corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5**

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității 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 % față 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 și 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**

| <b>Intensitatea hemoragiei</b>                                                                                      | <b>Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (UI/dl sau % din cantitatea normală)<sup>a)</sup></b> | <b>Frecvența dozelor (ore)</b> | <b>Durata terapiei</b>        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>Ușoară</b><br>Hemartroză incipientă, sângerări musculare ușoare sau sângerări ușoare la nivelul cavității bucale | 20 - 40                                                                                                   | 12 - 24                        | Până la eliminarea hemoragiei |
| <b>Moderată</b><br>Hemartroză extinsă, sângerări musculare, hematom                                                 | 30 - 60                                                                                                   | 12 - 24                        | Până la eliminarea hemoragiei |
| <b>Hemoragii severe sau amenințătoare de viață</b>                                                                  | 60 - 100                                                                                                  | 8 - 24                         | Până la eliminarea riscului   |

<sup>a)</sup> Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Doza și intervalul de administrare pentru o intervenție chirurgicală depind de procedura și practica locală. Se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore. Frecvența dozelor și durata terapiei trebuie ajustate întotdeauna individual în funcție de răspunsul clinic individual.

Datele din Tabelul nr. 6 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în intervențiile chirurgicale:

**Tabel nr. 6 - Recomandări privind administrarea turoctocog alfa pegol pentru managementul perioperator**

| <b>Tipul procedurii chirurgicale</b>                                 | <b>Nivelul necesar de activitate al factorului VIII (%) (UI/dl)<sup>a)</sup></b> | <b>Frecvența dozelor (ore)</b>                                                                             | <b>Durata terapiei</b>                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intervenții chirurgicale minore</b><br>Inclusiv extracții dentare | 30 - 60                                                                          | Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală<br>Repetată după 24 de ore dacă este necesar                  | O doză unică sau repetați injecția la fiecare 24 de ore timp de cel puțin o zi până la vindecare                                          |
| <b>Intervenții chirurgicale majore</b>                               | 80 - 100<br>(pre- și postoperator)                                               | Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală pentru a avea activitatea factorului VIII în intervalul țintă | Repetată injecția la fiecare 8 până la 24 de ore, în funcție de necesități, până la vindecarea plăgii<br>Luați în considerare continuarea |

|  |  |                                                                                                          |                                                                                                    |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | Repetati la fiecare 8 până la 24 de ore pentru a menține activitatea factorului VIII în intervalul țintă | terapiei timp de încă 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl) |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>a)</sup> Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

### **Copii și adolescenți**

- Doza la adolescenți (12 ani și peste) este aceeași cu cea pentru adulți.
- La copiii cu vârsta sub 12 ani siguranța pe termen lung nu a fost stabilită.

### **V. CONTRAINDICAȚII:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Reacții alergice cunoscute la proteinele provenite de la hamster.

### **VI. REACȚII ADVERSE, ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

În cazuri rare au fost observate reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, înroșirea feței, urticarie generalizată, cefalee, papule pruriginoase, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) și pot evolua în unele situații la anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoțită de reacții de hipersensibilitate.

Atenționări și precauții:

- în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
- formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

- Acest medicament conține 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 experiență referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este clar indicat.

### **VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

- monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare și 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 și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

### **VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți 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 unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM\*)

\*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

#### **1. CANCER MAMAR**

##### ***I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)***

a) *Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.*

b) *Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (HER2 1+ la imunohistochimie sau HER2 2+ la imunohistochimie cu rezultat negativ la testare moleculară 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.*

c) *Trastuzumab Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament.*

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

##### ***II. Criterii de includere***

###### ***Pentru Indicația prevăzută la pct. I litera a):***

- *Adulți cu vârstă  $\geq 18$  ani.*
- *Status de performanță 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 Indicația prevăzută la pct. I litera b):***

- *Adulți cu vârstă  $\geq 18$  ani.*
- *Status de performanță 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 distanță sau recidivă pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante).

###### ***Pentru Indicația prevăzută la pct. I litera c):***

- *Adulți cu vârstă  $\geq 18$  ani.*
- *Status de performanță ECOG 0-2.*

• **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut** (status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) **sau HER2 ultrascăzut** (status documentat de tumoră cu HER2 ultrascăzut, definit printr-un scor IHC >0<1+, IHC 0+ sau IHC 0 cu imunomarcaj membranar), care au primit anterior cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament.

### **III. Criterii de excludere/contraindicații**

- Sarcină/alăptare.
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatică - tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant).
- Metastaze cerebrale instabile din punct de vedere clinic (care prezintă simptomatologie neurologică) - la aprecierea medicului curant. Prezența/absența tratamentului local anterior nu este un criteriu de excludere atâta vreme cât metastazele cerebrale sunt stabile neurologic.

### **IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.**

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (Trastuzumab Deruxtecanum) și nu Trastuzumab sau Trastuzumab emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, este recomandat să fie înregistrate (atât în documentele specifice farmaciei cât și în foaia de observație) numele și numărul lotului medicamentului administrat.

#### **Boală pulmonară interstițială/pneumonită**

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab Deruxtecanum. Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați 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  $\geq 0,5$  mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumab Deruxtecanum trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon  $\geq 1$  mg/kg și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumab Deruxtecanum trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

#### **Neutropenie**

În studiile clinice cu Trastuzumab Deruxtecanum au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumab Deruxtecanum și înainte de administrarea

fiecărei doze, precum și conform indicațiilor. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab Deruxtecanum.

*Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng*

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile anti-HER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

*Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă*

Deoarece metabolizarea și excreția biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

*Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune*

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A și gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10 - 20%) a expunerilor la Trastuzumabum Deruxtecanum sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de Trastuzumabum Deruxtecanum cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Trastuzumabum Deruxtecanum poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețeală în timpul tratamentului cu Trastuzumab Deruxtecanum.

## **VI. Schema terapeutică**

Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum 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 instrucțiunilor din RCP produsului.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumabum Deruxtecanum pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

### Premedicație

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT<sub>3</sub> și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat), pentru prevenirea stărilor de greață și 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 aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.*

#### Modificarea dozei

*Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Trastuzumab Deruxtecanum, conform recomandărilor din RCP.*

***Doza nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.***

#### Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

##### *1. Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită*

- BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):*

*- Se întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:*

*o dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține 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  $1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ ) - se va întrerupe administrarea Trastuzumabum*

*Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.*

- Gradul 4 (sub  $0,5 \times 10^9/l$ ):*

*- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin;*

*- Se va reduce doza cu un nivel.*

*• Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de  $1,0 \times 10^9/l$  și temperatură mai mare de  $38,3^\circ C$  sau temperatură susținută de  $38^\circ C$  sau mai mare, timp de peste o oră:*

*- Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare;*

*- Se va reduce doza cu un nivel.*

##### *3. Frație de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută*

*• FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20% - se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.*

*• FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială 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% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 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% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea*

*Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeași doză.*

- *FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială 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 față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.*

- *Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică - se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.*

### ***VII. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului***

- *La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.*

- *Sarcina/alăptare.*

- *Reacții adverse severe - BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.*

- *Decizia medicului oncolog curant.*

- *Decizia pacientului.*

### ***VIII. Monitorizare:***

- *Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.*

- *Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.*

***IX. Prescriptori:*** *medicii din specialitatea oncologie medicală.*

## **2. CANCER GASTRIC**

### ***I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum):***

*Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament, incluzând trastuzumab și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină/tipiracil nu este considerat adecvat.*

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

### ***II. Criterii de includere***

- *Adulți cu vârstă  $\geq 18$  ani.*

- *Status de performanță ECOG 0-2.*

- *Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare în situ (ISH)],*

*Pacienți care au primit anterior cel puțin 2 scheme de tratament, incluzând trastuzumab și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină/tipiracil nu este considerat adecvat.*

### ***III. Criterii de excludere/contraindicații***

- *Sarcină/alăptare.*



- *Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*
- *Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatică - tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant).*
- *Metastaze cerebrale active (la aprecierea medicului curant).*
- *Adenocarcinom gastric sau al JGE fără expresie HER, sau HER2 negativ*

**IV. Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - a se vedea subpct. V de la cancer mamar**

#### **VI. Schema terapeutică**

*Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum este de 6,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.*

*Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.*

##### Premedicație

*Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT<sub>3</sub> și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și 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 aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.*

##### Modificarea dozei

*Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trastuzumab Deruxtecanum, conform recomandărilor din RCP.*

**Doza nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.**

#### **VII. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului**

- *La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.*
- *Sarcina/alăptare.*
- *Reacții adverse severe - BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.*
- *Decizia medicului oncolog curant.*
- *Decizia pacientului.*

#### **VIII. Monitorizare**

*Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.*

- *Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.*
- *Hemoleucograma completa trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze.*

**IX. Prescriptori:** *medicii din specialitatea oncologie medicală.*

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 344 cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

## **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):**

### **Indicația 1:**

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat.

Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **Indicația 2:**

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu liposarcom nerezecabil cărora li s-a administrat anterior terapie pe bază de antraciclină (cu excepția cazului în care aceasta este inadecvată) pentru boală avansată sau metastatică.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

## **II. Criterii de includere**

### **Indicația 1:**

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic de neoplasm mamar în stadiu local-avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim de chimioterapie pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții au contraindicații pentru administrarea acestor medicamente
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranță

NB. Dacă pacienții prezintă hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie acestea trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu eribulin

### **Indicația 2:**

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de liposarcom de părți moi de grad înalt sau intermediar cu unul dintre următoarele subtipuri histologice:
  - o Dediferențiat
  - o Pleomorf
  - o Mixoid/Celulă rotundă
- Boală recurentă nerezecabilă sau metastatică

- Cel puțin 2 linii anterioare de chimioterapie pentru boală avansată, dintre care una fiind în mod obligatoriu o antraciclină (cu excepția cazurilor în care este inadecvată sau contraindicată)

- Status de performanță ECOG 0, 1 sau 2

- Funcție hematologică, renală sau hepatică adecvată în opinia medicului oncolog curant

### **III. Criterii de excludere pentru ambele indicații:**

- Număr absolut de neutrofile (NAN)  $< 1,5 \times 10^9/l$  la decizia de inițiere a tratamentului

- Număr de trombocite  $< 100 \times 10^9/l$  la decizia de inițiere a tratamentului

- Sarcina

- Neuropatie severă preexistentă

- Pacienți cu sindrom congenital QT/QTc lung; trebuie evitată utilizarea concomitentă a eribulin cu un alt medicament care prelungește intervalul QT/QTc

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

- Alăptarea

### **IV. Tratament și mod de administrare**

#### **Doza recomandată**

#### **INFORMAȚII DE DOZARE (Atenție formulare confuză!)**

- Un ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,44 mg.

- Fiecare flacon a 2 ml conține mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.

Doza recomandată de eribulin, pentru ambele indicații, sub formă de soluție gata pentru utilizare este de  $1,23 \text{ mg/m}^2$ ; aceasta trebuie administrată intravenos, în decurs de 2 până la 5 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

În UE, doza recomandată se referă la forma de bază a substanței active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare, care conține eribulin 0,44 mg/ml, și de doza recomandată, de  $1,23 \text{ mg/m}^2$ .

Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare

Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). **Doza NU trebuie diluată în soluție 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 situații:

- Număr absolut de neutrofile (NAN)  $< 1 \times 10^9/l$

- Număr de trombocite  $< 75 \times 10^9/l$

- 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:**

| Reacții adverse după administrarea precedentă a eribulin    | Doza recomandată de eribulin |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Hematologice:</b>                                        | 0,97 $\text{mg/m}^2$         |
| NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ , care durează mai mult de 7 zile |                              |



|                                                                                                                                                         |                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| NAN < 1 x 10 <sup>9</sup> /l, neutropenie complicată cu febră sau infecție                                                                              |                                                 |
| Număr de trombocite < 25 x 10 <sup>9</sup> /l, trombocitopenie                                                                                          |                                                 |
| Număr de trombocite < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară |                                                 |
| <b>Nehematologice:</b>                                                                                                                                  |                                                 |
| Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent                                                                                             |                                                 |
| <b>Reapariția oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus</b>                                               |                                                 |
| În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                     | 0,62 mg/m <sup>2</sup>                          |
| În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                     | Se ia în considerare întreruperea administrării |

### Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulinum.

Eribulinum poate provoca reacții adverse cum sunt fatigabilitate și amețeli, care pot avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau amețeli

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m<sup>2</sup>, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la acești pacienți.

Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală.

#### Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului.

#### Neuropatie periferică

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparație cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT) sau în funcție de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparținând medicului curant.

Înainte de administrarea fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (GCSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.

Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice.

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar în condițiile scăderii dozei la 0,62 mg/m<sup>2</sup>
- Decizia medicului
- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 345 cod (N05AX15): DCI CARIPRAZINUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

#### **I. Indicația terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul schizofreniei la adulți (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 contraindicațiilor majore constatată clinic și anamnestice.

##### **2. Criterii de excludere**

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

#### **III. Tratament**

- Doza inițială recomandată este de 1,5 mg. Creșterea dozelor se face progresiv, pe baza evaluării clinico-evolutive, cu câte 1,5 mg, o dată pe zi, până la doza eficientă. Doza maximă zilnică este de 6 mg.

- Ajustarea dozelor și durata tratamentului se stabilesc în funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

#### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate sau intoleranță.
- Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați 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 moderați ai CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină).

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

- Monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, mai ales la pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută.
- Monitorizarea periodică a glicemiei la pacienții cu diabet zaharat.
- Monitorizarea periodică a greutateii și IMC.
- Prudență și ajustarea dozelor la pacienții vârstnici, după caz și indicație.
- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Evaluarea tratamentului se face la câteva săptămâni de la inițiere și după fiecare ajustare a dozelor.

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei și a gradului de funcționare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3 - 6 luni).

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacțiuni medicamentoase incompatibile, insuficiență hepatică sau renală severă confirmată.

#### **VIII. Prescriptori**

Inițiere: 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 poziției nr. 346 cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

#### **I. Indicația terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul episoadelor depresive majore la adulți (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 contraindicațiilor majore constatată clinic și anamnestice.

##### **2. Criterii de excludere**

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

#### **III. Tratament**

- La pacienții cu vârsta sub 65 de ani, doza zilnică inițială și de întreținere este de 10mg. Modificarea dozelor se face pe baza evaluării clinico-evolutive, între 5 mg (doză minimă zilnică) și 20 mg (doză maximă zilnică).

- La pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani, doza inițială este de 5 mg (doza eficientă cea mai mică). Se recomandă precauție la doze zilnice mai mari de 10mg la această categorie de pacienți.

- Ajustarea dozelor și durata tratamentului se stabilesc în funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu. Durata tratamentului după remiterea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

#### **IV. Contraindicații**

- Hipersensibilitate sau intoleranță.

- Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A.

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

- Prudență și ajustarea dozelor la pacienții vârstnici, după caz și indicație.

- Prudență la asocierea unui alt antidepresiv.

- De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei și a gradului de funcționare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3 - 6 luni).

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacțiuni medicamentoase incompatibile.

#### **VIII. Prescriptori**

Inițiere: 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 poziției nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

#### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)**

Tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratament, în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la adulții care nu au răspuns la cel puțin 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 contraindicațiilor majore constatată clinic și anamnestice, disponibilitate de prezentare într-o unitate sanitară de specialitate pentru administrarea tratamentului și monitorizare post-administrare, conform graficului de administrare.

##### **2. Criterii de excludere**

- Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, contraindicații majore, vârsta sub 18 ani, pacienți cu insuficiență hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.

#### **III. Tratament**

Administrarea tratamentului se face în două etape, doar într-un cadru clinic adecvat:

### 1. Etapa de inducție: săptămânile 1-4

- În ziua 1 se administrează doza de inițiere. Dozele ulterioare vor fi administrate de două ori pe săptămână.

### 2. Etapa de întreținere: 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 funcție de răspunsul la tratament și evoluția clinică.

Antidepresivele orale recomandate pentru asociere sunt:

- SSRI - escitalopram sau sertralina. Cu prudență, pot fi administrate și alte substanțe din această clasă.

- SNRI - duloxetina sau venlafaxina cu eliberare prelungită

Înainte de administrare, pacientul trebuie instruit să nu consume alimente cu 2 ore înainte, să nu folosească decongestionante nazale cu 1 oră înainte și să nu consume băuturi cu 30 minute înainte. De asemenea, va fi instruit să nu planifice conducerea de autovehicule sau implicarea în activități care necesită vigilență mentală și coordonare motorie până în ziua următoare, după un somn odihnitor.

Tensiunea arterială va fi măsurată înainte de administrare. 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 privința tensiunii arteriale și a stării de vigilență, putând părăsi unitatea sanitară atunci când starea generală este considerată stabilă de către medic. Pacientul nu va conduce autovehicule după administrarea tratamentului.

La sfârșitul perioadei de inducție se va face o evaluare a beneficiului terapeutic pentru a aprecia oportunitatea de continuare a tratamentului în etapa de întreținere. În situația în care pacientul prezintă indicație de continuare a administrării, durata tratamentului după ameliorarea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

Graficul de administrare și ajustarea dozelor în funcție de vârstă și evoluția clinică sunt redată în tabelul de mai jos.

| Vizita                      | Adulți < 65 ani | Adulți ≥ 65 ani        |
|-----------------------------|-----------------|------------------------|
| <b>Etapa de inducție</b>    |                 |                        |
| Săptămâna 1                 |                 |                        |
| Inițiere - Vizita 1         | 56 mg           | 28 mg                  |
| Vizita 2                    | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 2                 |                 |                        |
| Vizitele 3 și 4             | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 3                 |                 |                        |
| Vizitele 5 și 6             | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| Săptămâna 4                 |                 |                        |
| Vizitele 7 și 8             | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |
| <b>Etapa de întreținere</b> |                 |                        |
| 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 și în continuare,<br>la 1 sau 2 săptămâni | 56 mg sau 84 mg | 28 mg, 56 mg sau 84 mg |

#### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate sau intoleranță.
- Tensiune arterială necontrolată terapeutic.
- Istoric de AVC sau boală anevrismală
- Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic
- Pacienți cu antecedente de hemoragie intracerebrală

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Prudență și ajustarea dozelor la pacienții vârstnici, după caz și indicație.
- Comorbidități psihiatrice (adicții, 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 și la femeile aflate la vârsta fertilă și 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 potențial pentru făt și opțiunile clinice/terapeutice.

#### VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei și a gradului de funcționare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate, după etapa de inducție și ulterior la 3 - 6 luni.

#### VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranță la tratament, efecte secundare și/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacțiuni medicamentoase incompatibile.

#### VIII. Prescriptori

Inițiere și continuare: Medici din specialitatea psihiatrie din unitățile sanitare de specialitate prin care se derulează subprogramul P11.2 - Tulburare depresivă majoră.

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 348, cod (J07BB02-03): DCI VACCIN GRIPAL<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 3.278/804/2023 de la data de 28 septembrie 2023.

**I. Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații\*), cu sau fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

\*) Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în [Ordinul](#) ministrului sănătății nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaționale care beneficiază de prescrierea, eliberarea și decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunității active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile, cu modificările ulterioare.

1. Copiii cu vârsta  $\geq 6$  luni și  $< 19$  ani
2. Gravidele
3. Persoane cu vârsta  $\geq 45$  de ani și  $< 65$  de ani, fără boli cronice
4. Persoane cu vârsta peste 65 de ani
5. Personal medico-sanitar și auxiliar
6. Persoane cu vârsta  $\geq 19$  ani și  $< 65$  de ani și care au cel puțin 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) malformații congenitale;
- i) neoplazii;
- j) terapie imunosupresoare, transplant, imunosupresie congenitală;
- k) boli autoimune;
- l) asplenie, pacient aflat în pregătire în vederea efectuării unei splenectomii;
- m) infecție HIV/SIDA.

## **II. Administrare:**

Se administrează anual, de preferat începând cu luna octombrie, cu continuarea administrării pe tot parcursul sezonului gripal, pentru a asigura protecție optimă în această perioadă.

Contraindicații absolute la vaccinurile gripale:

Reacție alergică severă la un vaccin gripal administrat anterior sau la una dintre componentele vaccinurilor.

False contraindicații la vaccinurile gripale:

- istoric familial al oricăror reacții adverse după imunizare;
- antecedente de boală;
- contactul cu o boală infecțioasă;
- naștere prematură;
- astm, eczemă sau febra fânului;
- boală ușoară autolimitată, fără febră, de exemplu, rinoree;
- tratament cu antibiotice, steroizi topici și 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;
- intervenție chirurgicală recentă sau programată;

- anestezie generală iminentă;
- istoric de imunizare necunoscut sau insuficient documentat;
- deficit de G6PD;
- intoleranțe alimentare;
- tratament cu interferoni și alți imunomodulatori neimunosupresivi.

**Particularitățile vaccinurilor vii atenuate (denumire comercială: Fluenz):**

Se vor administra la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 24 de luni și mai puțin de 18 ani.

Schema de administrare:

1. o doză, anual, cu administrare intranasală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară);
2. la copiii cu vârsta mai mică de 8 ani care se află la prima administrare din viață, 2 doze cu administrare intranasală de 0,2 ml (0,1 ml în fiecare nară), la un interval de minimum 4 săptămâni.

NOTĂ:

Pentru copiii care se află la prima administrare din viață la momentul primei administrări, se va elibera rețeta pentru cele 2 doze necesare pentru efectuarea schemei complete.

Contraindicații absolute:

- hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți (de exemplu, gelatină) sau la gentamicină (pot exista urme reziduale);
- reacție alergică severă (de exemplu, anafilaxie) la ouă sau la proteinele din ou (de exemplu, ovalbumină);
- copii și adolescenți cu imunodeficiență clinică datorată unor afecțiuni sau terapiei imunosupresoare, cum sunt: leucemii acute și cronice, limfom, infecție simptomatică cu HIV, deficiențe ale imunității celulare și doze mari de corticosteroizi;
- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cărora li se administrează tratament cu salicilați, datorită asocierii sindromului Reye cu administrarea de salicilați în cursul infecției cu tulpini de virus gripal de tip sălbatic.

Contraindicații temporare:

Nu se administrează pe perioada sarcinii.

Nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu astm bronșic sever și wheezing activ.

Boli febrile acute severe sau infecții acute.

Vaccinarea trebuie amânată la persoanele cu obstrucție nazală, din cauza potențialului de absorbție redusă a vaccinului și a absenței datelor privind eficacitatea la această populație.

Precauții:

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 și care necesită izolare), timp de 1-2 săptămâni după vaccinare.

False contraindicații:

Nu este contraindicată utilizarea la persoane cu infecție 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 substituție, de exemplu, pentru insuficiență suprarenală.

Prezența unor simptome ușoare de răceală comună fără obstrucție nazală nu trebuie să ducă la amânarea vaccinării.

**Particularitățile vaccinurilor inactivate cu doză standard (denumiri comerciale: Influvac, Vaxigrip):**

Se vor administra la adulți, inclusiv gravide, adolescenți și copii cu vârsta de 6 luni și peste.



Schema de administrare:

1. copii cu vârsta de 6 luni și peste, adolescenți și adulți: 0,5 ml, i.m. sau s.c.;
2. la copiii cu vârsta mai mică de 9 ani care nu au mai fost vaccinați anterior cu un vaccin gripal sezonier: o a doua doză de 0,5 ml va fi administrată la un interval de timp de cel puțin 4 săptămâni.

Contraindicații absolute:

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt oul (ovalbumină, proteine de pui), neomicina, formaldehida și octoxinol-9.

Contraindicații temporare:

Imunizarea trebuie amânată la pacienții cu afecțiuni febrile sau infecții acute.

Precauții:

Pacienții care au suferit de sindromul Guillain-Barre (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 și compresia ulterioară la locul administrării, fără fricțiune.

**Particularitățile vaccinurilor inactivate cu doză crescută (denumire comercială:**

**Efluelda):**

Se administrează cu prioritate la persoanele cu vârsta  $\geq 60$  de ani.

La această categorie de vârstă 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 și adolescenți.

Schema de administrare:

Se administrează 0,5 ml, i.m. sau s.c.

Contraindicații absolute:

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre sau la orice componentă care poate fi prezentă sub formă de urme, cum sunt ouăle (ovalbumină, proteine de pui) și formaldehida.

Contraindicații temporare:

Vaccinarea trebuie amânată la pacienții cu boală febrilă acută, până la remiterea febrei.

Precauții:

Pacienții care au suferit de sindromul Guillain-Barre (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 și compresia ulterioară la locul administrării, fără fricțiune.

**III. Medici prescriptori și vaccinatori și farmaciști vaccinatori:**

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;
2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Farmaciști vaccinatori:

- farmaciștii prevăzuți în [Ordinul](#) ministrului sănătății nr. 3.262/2022 pentru aprobarea organizării și funcționării unui program-pilot de vaccinare a populației împotriva gripei sezoniere la nivelul farmaciilor comunitare.

Medicii și farmaciștii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 349 cod (J07AL02): DCI VACCIN  
PNEUMOCOCIC POLIZAHARIDIC\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 3.987/1.156/2023 de la data de 29 noiembrie 2023.

**I. Criterii de eligibilitate pentru prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. copiii cu vârsta < 19 ani, născuți înainte de 1.10.2017\*);
2. persoane cu vârsta  $\geq 19$  ani și < 65 de ani, aflate în una dintre următoarele situații:
  - 2.1. infecție HIV/SIDA;
  - 2.2. asplenie;
  - 2.3. pacient aflat în pregătire în vederea efectuării splenectomiei;
  - 2.4. siclemie;
  - 2.5. boli respiratorii cronice;
  - 2.6. boli renale cronice;
  - 2.7. implant cohlear, displazii congenitale ale urechii interne;
  - 2.8. fistule de lichid cefalo-rahidian;
  - 2.9. boli oncologice;
  - 2.10. terapie imunosupresoare;
  - 2.11. transplant;
  - 2.12. imunosupresie congenitală;
  - 2.13. drenaj ventricular extern;
  - 2.14. diabet zaharat;
  - 2.15. boli cardiovasculare;
  - 2.16. hepatopatii cronice;
  - 2.17. leucemii, limfoame, mielom multiplu;
3. persoane cu vârsta  $\geq 65$  de ani;
4. personal de specialitate medico-sanitar și auxiliar.

---

\*) Copiii născuți după 1.10.2017 sunt vaccinați antipneumococic cu produse achiziționate de Ministerul Sănătății în cadrul Programului național de vaccinare (PNV). Copiii restanțieri născuți după această dată vor fi recuperați cu produse achiziționate de Ministerul Sănătății în cadrul PNV.

**II. Administrare:**

Pentru copiii și adolescenții cu vârsta < 19 ani, născuți înainte de 1.10.2017, cu risc crescut de a dezvolta o infecție cu **Streptococcus pneumoniae**, se va administra o singură doză de vaccin pneumococic conjugat cu 20 de valențe (PCV) sau o schemă secvențială de vaccinare cu o doză de vaccin pneumococic conjugat cu 13 (PCV 13) sau 15 valențe (PCV 15), urmată de o doză de PPSV 23 la mai mult de un an.

Pentru adulții cu risc crescut de a dezvolta o infecție cu **Streptococcus pneumoniae**, ca urmare a unei boli de bază, se va administra o singură doză de vaccin pneumococic conjugat cu

20 de valențe (PCV) sau o schemă secvențială de vaccinare cu o doză de vaccin pneumococic conjugat cu 13 (PCV 13) sau 15 valențe (PCV 15), urmată de o doză de PPSV 23 la mai mult de un an.

Pentru copii, adolescenți și adulți, zona de elecție unde se va administra vaccinul prin injectare intramusculară este mușchiul deltoid, la nivelul regiunii superioare a brațului.

La persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecțiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat pe cale subcutanată, dacă beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile.

Contraindicații absolute:

- pacienții cu istoric cunoscut de anafilaxie la oricare component al vaccinului pneumococic polizaharidic conjugat.

Contraindicații relative (precauții de administrare):

Afecțiunile acute ușoare (răceala etc.) nu vor contraindica vaccinarea.

**Particularitățile vaccinului pneumococic conjugat cu 13 valențe (denumire comercială Prevenar 13):**

- a) copii și adolescenți cu vârsta  $\leq 17$  ani, născuți înainte de 1.10.2017 - se administrează o singură doză de 0,5 ml;

- b) adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani și 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 de la 3 până la 6 luni după TCSH, și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia doză.

**Particularitățile vaccinului pneumococic conjugat cu 15 valențe (denumire comercială Vaxneuvance):**

- a) copii și adolescenți cu vârsta  $< 18$  ani, născuți înainte de 1.10.2017 - se administrează o singură doză, de 0,5 ml;

- b) adulți cu vârsta  $\geq 18$  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 și 49 de ani, cu factori de risc pentru bolile pneumococice prevăzute la pct. I subpct. 2 se pot administra una sau mai multe doze de Vaxneuvance, în acord cu recomandările specifice.

**Particularitățile vaccinului pneumococic conjugat cu 20 de valențe (denumire comercială Prevenar 20/Apexxnar):**

Persoane cu vârsta  $\geq 18$  ani - se administrează o singură doză de 0,5 ml. Necesitatea revaccinării cu o doză ulterioară de Prevenar 20 nu a fost stabilită. Nu există date disponibile pentru vaccinul Prevenar 20 privind vaccinarea secvențială cu alte vaccinuri pneumococice sau cu o doză de rapel.

**Particularitățile vaccinului pneumococic polizaharidic cu 23 de valențe (denumire comercială Pneumovax 23):**

Se administrează la persoane care au primit anterior la mai mult de un an un vaccin pneumococic conjugat 13 sau 15 valent.

**III. Medici prescriptori și vaccinatori:**

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;
2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică – Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. pacienții cu imunosupresie de diverse cauze și afecțiuni cronice, cu vârsta  $\geq 6$  săptămâni și  $< 65$  de ani, aflați în una dintre următoarele situații:

- 1.1. persoane cu infecție HIV/SIDA;
- 1.2. asplenie;
- 1.3. pacient aflat în pregătire în vederea efectuării splenectomiei;
- 1.4. siclemie;
- 1.5. implant cohlear, displazii congenitale ale urechii interne;
- 1.6. fistule de lichid cefalo-rahidian;
- 1.7. boli oncologice;
- 1.8. terapie cu imunosupresoare;
- 1.9. transplant;
- 1.10. imunosupresie;

1.11. persoane cu deficiențe persistente de componente ale complementului, pacienți care primesc recomandarea de tratament cu inhibitori de complement (anticorpi monoclonali umanizați), de exemplu, pacienții cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), **Miastenia gravis** generalizată (MGg) și Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO);

2. persoane cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

#### **II. Administrare:**

- administrare pe cale intramusculară profundă, la nivelul mușchiului 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 precauție persoanelor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare care poate contraindica injectarea intramusculară, cu excepția cazului în care beneficiul potențial depășește 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 6 săptămâni până la mai puțin de 6 luni: trebuie administrate două doze, fiecare a câte 0,5 ml, cu un interval de 2 luni între doze;

- sugari cu vârsta de la 6 luni, copii, adolescenți și adulți pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml. Necesitatea unei doze primare suplimentare poate fi

considerată adecvată pentru persoanele cu expunere potențial continuă și cu risc de a dezvolta o infecție meningococică severă, în conformitate cu recomandările naționale și internaționale.

Doza de rapel la copiii vaccinați începând cu vârsta de 6 săptămâni se va administra în al doilea an de viață. Pentru copiii vaccinați începând cu vârsta de peste 1 an, adolescenți și adulți, doza de rapel se va administra la 10 ani.

În situația persoanelor cu expunere potențial continuă și cu risc de a dezvolta o infecție meningococică severă, doza de rapel poate fi administrată la fiecare 5 ani, în conformitate cu recomandările naționale și internaționale.

#### **B. MenQuadfi**

- copii cu vârsta  $\geq 12$  luni, adolescenți, adulți 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 subiecților cărora li s-a administrat anterior un vaccin meningococic care conține aceleași serogrupuri. Doza de rapel se va administra la 7 ani de la prima vaccinare.

#### **C. Menveo**

- copii începând cu vârsta  $\geq 2$  ani, adolescenți, adulți pentru vaccinarea primară: administrarea unei singure doze de 0,5 ml;

- nu se recomandă utilizarea la persoanele cu vârsta  $> 65$  de ani (nu există date disponibile);

- Menveo poate fi administrat ca doză de rapel la subiecții care au fost vaccinați 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 2 și 5 luni, trei doze a câte 0,5 ml la interval de cel puțin 2 luni între dozele vaccinării primare; o doză de rapel în al doilea an de viață, cu un interval de cel puțin 2 luni între dozele de vaccinare primară și doza de rapel;

- sugari cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni, două doze a câte 0,5 ml la interval de cel puțin 2 luni între dozele vaccinării primare; o doză de rapel în al doilea an de viață, cu un interval de cel puțin 2 luni între dozele de vaccinare primară și doza de rapel;

- copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, două doze a câte 0,5 ml la cel puțin 2 luni interval între dozele de vaccinare primară; o doză de rapel, la un interval cuprins între 12 luni și 23 de luni între dozele vaccinării primare și doza de rapel;

- copii cu vârsta între 2 și 10 ani, adolescenți peste vârsta de 11 ani și adulți cu vârsta  $\leq 50$  de ani, două doze a câte 0,5 ml la cel puțin 1 lună interval; o doză de rapel ar trebui luată în considerare în cazul persoanelor cu expunere potențial continuă și risc de a dezvolta o infecție meningococică severă, în conformitate cu recomandările naționale și internaționale.

Nu se recomandă utilizarea la persoanele cu vârsta  $> 50$  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 puțin 1 lună interval, urmate de o a treia doză după o perioadă de cel puțin 4 luni;

- la pacienții cu expunere potențial continuă și risc de a dezvolta o infecție meningococică severă, poate fi administrată o doză de rapel suplimentară, în conformitate cu recomandările naționale și internaționale.

Contraindicații absolute:

- hipersensibilitate la substanțele active sau la excipienți, conținute în oricare dintre preparatele vaccinale.

Contraindicații temporare:

- bolile acute febrile severe.

False contraindicații:

- reacții 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 convalescență a unei boli;

- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecțioasă;

- istoric personal sau al unor rude de alergii la peniciline sau alte antibiotice care nu fac parte din componența vaccinului;

- vaccinarea contactilor unei gravide sau a unui pacient cu imunodeficiență;

- pacienții infectați cu HIV, în absența unor simptome clinic manifeste.

Precauții:

Pentru siguranța și asigurarea eficacității vaccinului, doza administrată va fi păstrată (eventual transportată și păstrată) în condiții standard, la frigider, la 2 °C - 8 °C.

### **III. Medici prescriptori și vaccinatori:**

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;

2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

Persoanele fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti virus varicelic, aflate în anturajul apropiat al pacienților cu transplant de organe, țesuturi sau celule de origine umană.

### **II. Administrare:**

- administrarea pe cale subcutanată sau intramusculară în mușchiul deltoid și eventual în zona antero-externă a coapsei la copii;

- la pacienții 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 funcție de preparatul vaccinal și recomandările producătorului, dar nu mai puțin de 4 săptămâni între cele două doze.

### **Particularitățile 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 situațiile de indisponibilitate în piață a unuia dintre medicamente, după cum urmează:
  - a) la persoanele cărora li s-a administrat deja o doză dintr-un alt vaccin care conține 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 conține virus varicelic.

## 2. Varivax

- la persoanele cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 12 ani trebuie să existe un interval de cel puțin o lună între administrarea primei și celei de-a doua doze;
- persoanelor cu vârsta  $\geq 13$  ani trebuie să li se administreze două doze, la interval de 4-8 săptămâni;
- nu există date cu privire la eficacitatea protecției sau la răspunsurile imune față de Varivax la persoane seronegative cu vârsta  $> 65$  de ani;
- necesitatea administrării unor doze de rapel nu a fost încă stabilită.

### Contraindicații:

- reacție alergică severă după administrarea unei doze de vaccin varicelic în antecedente sau la o substanță componentă din vaccin;
- imunodeficiență severă cunoscută (de exemplu, chimioterapie, imunodeficiență congenitală sau dobândită de diverse cauze, terapie cu produse care induc imunosupresie pe termen lung, pacienți cu infecție HIV și  $CD4 < 200$ );
- sarcină în evoluție.

### False contraindicații:

- boli acute cu simptome minore, cu sau fără febră;
- reacții postvaccinare locale de intensitate redusă sau medie (tumefiere locală, eritem local etc.), subfebrilitate sau febră de intensitate redusă (până la  $38^{\circ}\text{C}$ ) după o primă doză de vaccin;
- dermatită de contact sau alte boli dermatologice cronice cunoscute și la care medicul specialist opinează că nu există contraindicație de vaccinare;
- administrarea de antibiotice;
- perioada de convalescență;
- contactul recent cu o persoană diagnosticată cu o boală infecțioasă;
- istoric personal sau al unor rude de alergie la peniciline sau alte antibiotice;
- pacienții infectați cu HIV, cu un nivel al  $CD4 \geq 200$ , în absența unor simptome clinic manifeste.

### Precauții:

- femeile aflate în perioada vârstei fertile pot efectua vaccinarea în afara stării de graviditate, respectiv anterior sarcinii sau imediat postpartum, dacă prezintă absența imunității față de infecția 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 contactului imediat după vaccinare cu următoarele persoane: care prezintă imunosupresie severă; femei în perioada gravidității care nu au avut varicelă în antecedente sau nu au fost vaccinate; nou-născuți 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 evoluție cu simptome importante în prezența sau absența febrei;

- boli cronice în perioada de decompensare.

Pentru siguranța și asigurarea eficacității vaccinului, doza administrată va fi păstrată (eventual transportată și păstrată) în condiții standard, la frigider, la 2 °C - 8 °C.

### **III. Medici prescriptori și vaccinatori:**

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;
2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. gravide;
2. rapel la fiecare 10 ani de la doza anterioară, pentru adulți, în raport cu antecedentele vaccinale;
3. persoane cu transplant medular/de celule stem hematopoietice;
4. persoanele fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis, aflate în anturajul apropiat al pacienților cu transplant.

### **II. Administrare:**

Vaccinul (adsorbit) diftero-tetano-pertussis acellular - dTpa (denumire comercială Adacel) - se administrează o doză (0,5 ml) prin injectare intramusculară (IM), de preferință în mușchiul deltoid, la:

1. gravide, recomandat în intervalul dintre săptămâna 27-36 la fiecare sarcină;
2. adulți, 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 situația 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 puțin 3 săptămâni înainte de transplant și la 3-6 luni după acesta;
4. contacții fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti-pertussis ai persoanelor cu transplant, cu vârsta > 14 ani\*).

---

\*) Persoanele care primesc transplant de celule stem se consideră nevaccinate.

### **NOTĂ:**

La persoane tratate cu anticoagulate, cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecțiilor intramusculare, vaccinul poate fi administrat prin injectare subcutanată profundă, dacă beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile.

Contraindicații absolute:



- antecedente de reacții anafilactice la un vaccin care conține dTpa sau componente ale acestuia.

Contraindicații temporare:

- afecțiuni febrile > 40 °C;

Vaccinarea trebuie precedată de anamneză (în special referitor la istoricul vaccinării și la apariția unor evenimente adverse) și de un examen clinic. Prezența unei infecții minore și/sau a subfebrilității nu trebuie să ducă la amânarea vaccinării;

- tratament imunosupresor - Imunogenitatea vaccinului poate fi redusă de un tratament imunosupresor concomitent. Se recomandă amânarea vaccinării până la sfârșitul unui astfel de tratament;

- vaccinarea persoanelor cu imunodeficiență 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 și stabilizarea afecțiunii.

Precauții:

Vaccinul nu se administrează pe cale intravasculară, intradermică sau în zona fesieră.

Pentru siguranța și asigurarea eficacității vaccinului se recomandă ferm păstrarea lanțului de frig. Doza administrată va fi transportată și păstrată la 2 - 8 °C.

### **III. Medici prescriptori și vaccinatori:**

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;

2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. persoane cu transplant medular;

2. contactii fără titru detectabil de anticorpi (IgG) anti virus rujeolos și/sau anti virus rubeolos și/sau anti virus urlian ai persoanelor cu transplant de organe, țesuturi sau celule de origine umană.

### **II. Administrare:**

Mod de administrare:

Persoanele posttransplant medular pot fi vaccinate cu vaccinul ROR la 24 de 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 pacienți cu trombocitopenie sau cu orice tulburare de coagulare.

Vaccinul ROR poate fi administrat în aceeași ședință 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).

### **Particularitățile vaccinului ROR cu virusuri vii atenuate (denumire comercială M-M-Rvaxpro și Priorix)**

Se administrează subgrupelor populaționale prevăzute la pct. I, cu vârsta  $\geq 12$  luni, 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 puțin 4 săptămâni după prima doză.

Contraindicații absolute la vaccinul ROR:

- reacții anafilactice în antecedente la același vaccin sau la componente ale vaccinului, antecedente de hipersensibilitate la orice vaccinuri rujeolice, urliene sau rubeolice sau la oricare dintre excipienți, inclusiv neomicină;
- imunodeficiență primară sau secundară umorală sau celulară severă, de exemplu: imunodeficiență combinată severă, hipogamaglobulinemie și SIDA sau infecție 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 și 35 de luni: CD4+ < 20%; copii cu vârsta între 36 și 59 de luni: CD4+ < 15%, la adulți nr. limfocite-T CD4+ mai mici de 200/mm<sup>3</sup>.

False contraindicații 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 substituție). 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  $\geq 2$  săptămâni;
  - antecedente heredo-colaterale de imunodeficiență congenitală sau ereditară - se administrează cu precauție, doar dacă beneficiile depășesc riscurile;
  - IACRS, afecțiuni acute nonfebrile;
  - atopia (rinita, conjunctivita, astmul bronșic, dermatita atopică);
  - intervenții chirurgicale sau stomatologice;
  - investigații de rutină pentru alte afecțiuni;
  - diareea cu afebrilitate;
  - alergia la ou;
  - bolile neurologice;
  - infecție HIV asimptomatică sau ușor simptomatică;
  - test cutanat la tuberculină pozitiv;
  - testare simultană cu tuberculină;
  - alăptarea;
  - antecedente personale sau heredo-colaterale de convulsii sau leziuni cerebrale. Se administrează cu precauție, doar dacă beneficiile depășesc riscurile;
  - sarcina la contactii persoanei vaccinate (contact apropiat al persoanei vaccinate cu o persoană cu imunosupresie).
- Contraindicații 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 și limfatic;
- afecțiuni febrile (boli cu febră > 38,5 °C);
- imediat posttransplant medular. Pacientul poate fi vaccinat ROR la 24 de luni posttransplant medular, dacă subiectul devine imunocompetent;
- vaccinurile viu atenuate nu se administrează la pacienții cu transplant medular care prezintă sindrom cronic de greață contra gazdei (SGCG) activ;
- imunodeficiența tranzitorie (limfocite-T CD4 + mai mici de 200/mm<sup>3</sup>);
- terapie imunosupresivă curentă (inclusiv doze mari de corticosteroizi - peste 20 mg/kg corp prednison).

**Precauții:**

- în cazul donatorului de celule stem sau transplant organe solide, vaccinarea va fi efectuată cu cel puțin 4 săptămâni anterior donării;
- în cazul primitorului de transplant, atunci când este necesar tratament imunosupresor anterior, vaccinul va fi administrat cu  $\geq 4$  săptămâni anterior curei imunosupresoare;
- administrarea de produse din sânge care conțin anticorpi antirujeolici, antiurlienii sau antirubeolici, inclusiv preparate cu imunoglobuline, trebuie evitată timp de 1 lună după administrarea unei doze de M-M-RvaxPro, cu excepția cazului când este considerată esențială.

**III. Medici prescriptori și vaccinatori:**

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;

- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;
2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 prescripția medicală de care beneficiază asigurații, fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. persoane dializate nevaccinate înainte de 1995 sau pacienți dializați cronic care necesită doze booster (rapel) documentate serologic;
2. persoane cu infecție HIV/SIDA;
3. persoane cu transplant de organe, țesuturi sau celule de origine umană;
4. persoane care beneficiază de terapie imunosupresoare;
5. contactii direcți ai cazurilor confirmate cu hepatită B;
6. persoane cu hepatopatii cronice [hepatită C, ciroză, MASLD (boala hepatică steatozică asociată cu disfuncții metabolice), hepatită autoimună];
7. personal de specialitate medico-sanitar și 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 vârstă 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 conține antigenul major de suprafață al virusului, obținut prin tehnologia ADN recombinant, pentru persoanele prevăzute la pct. I neimunizate anterior față de infecțiile produse de toate subtipurile cunoscute de VHB.

Vaccinul trebuie administrat intramuscular, în regiunea deltoidiană, atât la adulți, cât și la copii.

Vaccinul nu trebuie administrat în regiunea fesieră sau intradermic, deoarece răspunsul imun poate fi redus.

În mod excepțional, vaccinul poate fi administrat subcutanat, la pacienții 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.

### **Particularitățile vaccinului hepatitic B concentrația 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 populaționale prevăzute la pct. I, cu vârsta < 16 ani.

#### **A. Schema de imunizare primară:**

a) 1 doză (0,5 ml) la 0, 1 și 6 luni necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecție, 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 și 2 luni conferă protecție mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB.

#### **B. Rapel:**

a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoși, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 și 6 luni;

b) pentru pacienții 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 pacienții la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

### **Particularitățile vaccinului hepatitic B concentrația 20 µg/1 ml (denumire comercială Engerix B 20 µg/1 ml, Euvax B adult 20 µg/1 ml)**

Se administrează subgrupelor populaționale prevăzute la pct. I, cu vârsta ≥ 16 ani.

#### **A. Schema de imunizare primară:**

a) 1 doză (1 ml) la 0, 1 și 6 luni (necesită un timp mai îndelungat pentru a conferi protecție, 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 și 2 luni conferă protecție mai rapidă (schema de imunizare primară accelerată). Se recomandă în principal în cazul expunerii cunoscute sau prezumtive la VHB;

c) la pacienții hemodializați cronic - câte 2 doze (2 ml) la 0, 1, 2 și 6 luni. Schema de imunizare poate fi ajustată, în vederea menținerii unui titru de anticorpi anti HBs peste nivelul protector acceptat de 10 UI/L.

#### B. Rapel:

- a) nu a fost încă stabilită necesitatea administrării unei doze de rapel în cazul indivizilor sănătoși, cărora li s-a administrat o schemă completă de vaccinare primară la 0, 1 și 6 luni;
- b) pentru pacienții 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 pacienții la care s-a utilizat schema de imunizare primară accelerată.

#### Contraindicații și precauții Contraindicații absolute:

- hipersensibilitate cunoscută la componentele vaccinului împotriva hepatitei B (cum ar fi drojdia sau proteinele din ouă);
- reacție severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B.

#### False contraindicații:

- alergii minore sau condiții medicale comune, care nu au legătură cu componentele vaccinului, nu constituie contraindicații;
- alergii la antibiotice sau alte medicamente;
- în general, vaccinul împotriva hepatitei B este considerat sigur pentru majoritatea persoanelor.

#### Contraindicații temporare:

- boală acută cu febră moderată sau severă. Se poate amâna vaccinarea până când persoana este recuperată complet.

În cazul unei reacții alergice minore la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, vaccinarea poate fi amânată până se efectuează o evaluare medicală adecvată.

#### Precauții:

- dacă persoana a avut o reacție severă la o doză anterioară de vaccin împotriva hepatitei B, se poate efectua o evaluare medicală detaliată pentru a decide dacă beneficiile vaccinării depășesc riscurile potențiale;
- persoanele cu sistem imunitar slăbit sau care primesc tratamente imunosupresoare ar trebui să fie conștiente 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 protecție împotriva hepatitei B;
- se justifică evaluarea titrului de AcHBs la o lună după completarea schemei de vaccinare la 0, 1 și 6 luni.

#### III. Medici prescriptori și vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;
2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 prescripția medicală de care beneficiază asigurații\*), cu sau fără contribuție personală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate:**

1. persoane (de ambele sexe) cu vârsta  $\geq 11$  ani și  $< 27$  ani;
2. femei cu vârsta  $\geq 27$  ani și  $< 46$  ani.

**II. Administrare:**

**1. Mod de administrare:**

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Locul de injectare preferat este în regiunea deltoidiană a brațului sau în regiunea antero-laterală superioară a coapsei.

Vaccinul nu trebuie injectat intravascular, subcutanat sau intradermic.

Vaccinul nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin și soluție. Dacă vaccinul trebuie administrat în același timp cu alt vaccin injectabil, vaccinurile trebuie administrate întotdeauna în locuri diferite de injectare.

Se recomandă continuarea schemei de vaccinare cu același tip de vaccin cu care s-a inițiat 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 și peste la momentul primei administrări:

Se utilizează schema cu 3 doze (0, 2 și 6 luni).

A doua doză trebuie administrată la cel puțin o lună după prima doză.

A treia doză trebuie administrată la cel puțin 3 luni după cea de-a doua doză.

Se recomandă ca toate cele trei doze să fie administrate în decursul unei perioade de 1 an.

Nu s-a stabilit necesitatea unei doze de rapel.

În cazul dozelor întârziate, fie că este a doua sau a treia doză, nu este necesară reluarea schemei de vaccinare. Se va completa schema de vaccinare cu doza/dozele necesare cât mai curând posibil.

**NOTĂ:**

Pentru persoanele cu vârsta  $\geq 26$  ani, dar  $< 27$  ani la momentul primei administrări, se poate elibera rețeta pentru toate cele 3 doze necesare pentru efectuarea schemei complete indiferent dacă ultimele 2 doze necesare efectuării schemei complete se vor administra după împlinirea vârstei de 27 ani.

Pentru femeile cu vârsta  $\geq 45$  ani, dar  $< 46$  de ani la momentul primei administrări, se poate elibera rețeta pentru toate dozele necesare pentru efectuarea schemei complete, indiferent dacă ultimele 2 doze necesare efectuării schemei complete se vor administra după împlinirea vârstei de 46 ani.

**3. Contraindicații absolute:**

- istoric de reacție alergică severă la substanțele active sau la oricare dintre excipienți;
- istoric de reacție alergică severă după administrarea anterioară de vaccin papilomavirus uman.

**4. Contraindicații temporare:**

- nu se administrează pe perioada sarcinii;
- boli acute febrile.

**5. False contraindicații:**

- prezența unei infecții minore, cum este o infecție ușoară a tractului respirator superior;
- convalescența după infecții;
- 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 funcție de vârstă, se recomandă la persoanele cu imunosupresie (indiferent de cauză) care nu prezintă contraindicații relative sau absolute la momentul vaccinării.

#### 6. Precauții:

- 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 titre înalte de anticorpi.

Se va avea în vedere respectarea riguroasă a lanțului de frig.

### III. Medici prescriptori și vaccinatori:

- medici prescriptori: medici de toate specialitățile aflați în contract cu casele de asigurări de sănătate;
- medici vaccinatori:

1. medici de familie, epidemiologi, boli infecțioase, pediatrie;
2. medici din alte specialități care dețin un atestat de vaccinologie.

Medicii vaccinatori trebuie să dețină cont de utilizator în RENV, creat de direcția de sănătate publică județeană/a municipiului București conform metodologiei elaborate de Institutul Național de Sănătate Publică - Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile.

---

\*) Nivelul de compensare pentru fiecare categorie de vârstă/de risc este stabilit în [Ordinul](#) ministrului sănătății nr. 3.120/2023 pentru aprobarea segmentelor populaționale care beneficiază de prescrierea, eliberarea și decontarea în regim de compensare a medicamentelor imunologice folosite pentru producerea imunității active sau folosite pentru prevenirea unor boli transmisibile, cu modificările ulterioare.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 356, cod (A16AA07): DCI METRELEPTINUM<sup>\*)</sup>**

\*) Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Sindroamele lipodistrofice sunt un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin absența completă sau parțială a țesutului adipos în anumite arii, concomitent cu acumularea sa în alte zone, în absența deprivării nutriționale [le sau](#) a statusului catabolic.

Poate fi parțială sau totală, în ambele subtipuri etiologie fiind congenitală sau dobândită; implică pierderea adipocitelor mature, funcționale, cu afectarea adipogenezei, apoptoza adipocitelor și afectarea depunerii trigliceridelor.

Complicațiile lipodistrofiei sunt determinate de deficitul masei adipoase, care determină depunerea ectopică de lipide la nivelul țesutului adipos, mușchilor și altor organe, conducând la apariția rezistenței la insulină și ulterior a DZ, hipertrigliceridemiei, SOPC și bolii hepatice steatozice nonalcoolice. Lipsa asociată a leptinei, în special la persoanele cu lipodistrofie

generalizată, contribuie la apariția simptomelor, precum hiperfagia. Hiperfagia, durerea musculară și disfuncția aparatului reproductiv feminin au un efect semnificativ asupra calității vieții.

În Europa prevalența principalelor tipuri de lipodistrofii este de 1,3 - 4.7 cazuri/milion, cele parțiale fiind mai frecvente (2.84 cazuri/milion) decât cele totale (mai puțin de 1 caz/milion).

## DEFINIȚII ȘI TERMINOLOGIE

**Lipodistrofie** = extensia anormală a țesutului adipos  $\neq$  **Lipoatrofie** - pierderea de țesut adipos

Depunerea **eutopică** de grăsime = depunerea grăsimii în țesutul adipos;

Depunerea **ectopică** de grăsime = depunerea grăsimii în țesuturi nonadipoase, de tipul ficatului, musculaturii scheletice și pancreasului

**Extensia lipodistrofiei**

**Generalizată**

**Parțială** = cu distribuție simetrică

**Regională** = cu distribuție non-simetrică, localizată

## CLASIFICAREA SINDROAMELOR LIPODISTROFICE

| Tabel 1. Clasificarea sindroamelor lipodistrofice |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. Sindroame lipodistrofice congenitale</b>    | <b>Generalizate (CGL) = Sindrom Berardinelli-Seip</b><br><br>Vârsta debut = 0,3 ani (0 - 12 ani)<br><b>(Anexa 1)</b> | Minim 5 forme etiologice (CGL1-5)<br>CGL1 (mutație APGAT2) +<br>CGL 2 (mutație BSCL2) = 95% din cazuri                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                   | <b>Parțiale (FPLD)</b><br><b>(Anexa 2)</b><br>Vârsta de debut 9,9 ani (0 - 16 ani)                                   | 8 forme etiologice:<br>1-6. FPLD 1-7<br>8. lipodistrofia AKT2-linkată                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>B. Sindroame lipodistrofice dobândite</b>      | <b>Lipodistrofia dobândită generalizată (AGL) = Sindrom Lawrence</b><br>Vârsta de debut 5 ani (0 - 15 ani)           | Determinate de distrucția autoimună a adipocitelor, deci asociate cu afecțiuni autoimune                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                   | <b>Lipodistrofia dobândită parțială (APL) = Sindromul Barraquer-Simons</b><br>Vârsta de debut 8,2 ani (0,5 - 16 ani) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                   | <b>Lipodistrofia asociată infecției HIV</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                   | <b>Lipodistrofii regionale</b>                                                                                       | <b>Ex - post injectări</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                   | <b>Alte tipuri de lipodistrofii dobândite</b>                                                                        | Asociate cu:<br>- iradierea întregului organism;<br>- după transplant de celule hematopetice;<br>- după anumite tipuri de inhibitori de check-point;<br>- 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 |



|                                |                                                                          |  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>C. Sindroame Progeroide</b> | <b>cu lipodistrofie parțială cu lipodistrofie generalizată (Anexa 3)</b> |  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--|

### **Sindromul Berardinelli-Seip = lipodistrofia generalizată congenitală (CGL)**

CGL este o boală autozomal recesivă caracterizată prin lipsa generalizată a țesutului adipos la nivelul întregului organism. Semnele și simptomele sunt prezente încă de la naștere (congenital), sau din copilăria timpurie: hipertrigliceridemie, rezistența la insulină, risc de diabet zaharat, steatoză hepatică, cardiomiopatie hipertrofică cu risc de insuficiență cardiacă și moarte subită. Datorită absenței aproape în totalitate a țesutului lipidic și la creșterea excesivă a țesutului muscular, pacienții au un aspect fizic foarte musculos și vene vizibile și proeminente.

- Absența generalizată (inclusiv palmo-plantară) a țesutului adipos, observată rapid postpartum, în primii doi ani de viață;
- Manifestări clinice asociate: acanthosis nigricans apărut precoce, abdomen proeminent prin hepato/splenomegalie, cu hernii, musculatura proeminentă;
- Asocieri fenotipice posibile: hipotonie musculară, instabilitate cervicală la sugar și copilul mic;
- Apetit crescut, creștere liniară accelerată cu maturizare osoasă avansată; foarte rar adrenarha sau menarha precoce; talie finală adultă normală sau ușor 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;
- Afecțiunea mai sever și mai devreme exprimată la sexul feminin, deși prevalența este egală la cele două sexe;
- Insulinorezistența apare la vârste tinere, chiar de la naștere; diabetul apare rar în copilărie, dar este frecvent în perioada de adolescență/adult tânăr; este noncetogenic și de obicei refractar la terapia cu insulină, iar complicațiile 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, mutațiile **AGPAT2** și **BSCL2** fiind responsabile de 95% cazuri (Anexa 1).

### **Sindromul Lawrence = lipodistrofia generalizată dobândită (AGL).**

AGL este o afecțiune mai des întâlnită în rândul femeilor albe (femei:bărbați, 3:1) și apare, de obicei, înainte de adolescență (însă, poate apărea în orice moment al vieții) cu pierderea progresivă a țesutului lipidic la nivelul întregului organism, inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor, la persoane anterior sănătoase. O acumulare de lipide poate apărea la nivelul feței, gâtului și axilelor, **dar țesutul adipos retroorbital și la nivelul măduvei spinării este adeseori conservat**. Complicațiile metabolice sunt frecvente și pot fi severe, DZ dezvoltându-se în medie după cca 4 ani de la dispariția țesutului adipos; sunt frecvente hipertrigliceridemia, steatoza hepatică cu evoluție spre ciroză, acanthosis nigricans, tulburările menstruale și profilul clinico-biologic de SOPC (1/3 cazuri). În cazul adolescenților, sindromul este asociat cu un apetit vorace și o creștere accelerată. Debutul este adeseori după o afecțiune febrilă, AGL fiind deseori asociată cu apariția bolilor autoimune.

Se descriu în acest sens 3 tipuri de AGL:

- Tipul I - asociat cu manifestarea paniculitei - noduli inflamatori urmați de lipoatrofie;
- Tipul II - AGL asociată cu boli autoimune: dermatomiozita cu debut juvenil (8 - 40% din pacienții 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 declanșatori infecțioși (de ex., un caz recent de paniculită apărută după tuberculoză), sau un mecanism autoimun. Conform unei publicații recente, o cauză ar putea fi activarea căii clasice a complementului (C4) - în contradicție cu lipodistrofia parțială dobândită, care afectează jumătatea superioară a organismului uman și este caracterizată de activarea căii alternative a complementului (C3). Progresia lipoatrofiei, focală sau generalizată, a fost raportată la pacienții cu dermatomiozită, la care, de obicei este prezent anticorpii anti-p155. A fost luată în considerare și ipoteza unui factor genetic declanșator.

### **LIPODISTROFIILE PARȚIALE**

Formele familiale FPLD - sunt afecțiuni heterogenă din punct de vedere clinic și genetic, reprezentând un grup de boli autozomal dominante caracterizate prin pierderea selectivă a țesutului adipos subcutanat în diferite regiuni ale corpului (predominant pe membre, fese și coapse), variind de la arii de dimensiuni mici pe anumite segmente ale corpului, până la absența țesutului adipos subcutanat pe toată suprafața corpului, cu redistribuția sa în alte zone, ceea ce le poate conferi pacienților un aspect "Cushingoid". Pacienții prezintă un aspect normal la naștere și în perioada copilăriei în ceea ce privește distribuția lipidelor, însă dezvoltă modificări clinice în apropierea pubertății. Drept consecință a adipogenezei imperfecte, în perioada adolescenței sau la maturitate apar progresiv complicații metabolice precum: rezistența la insulină, diabetul zaharat, steatoza hepatică, acanthosis nigricans, hipertensiune și ateroscleroză prematură cu risc crescut de afecțiuni cardiovasculare coronariene. Unele femei pot prezenta caracteristici ale sindromului ovarelor polichistice, cum ar fi: hirsutism, oligomenoree, ovare polichistice și infertilitate. Pacienții sunt, de obicei, predispuși la boli cardiovasculare precoce.

#### **Lipodistrofiile congenitale parțiale (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)**

Sunt afecțiuni genetice rare caracterizate prin pierderea selectivă și progresivă în diverse regiuni ale corpului: de obicei reducerea țesutului subcutanat la nivelul membrelor superioare și inferioare și la nivelul trunchiului, concomitent cu depunerea țesutului subcutanat în alte regiuni, mai ales la nivelul feței, gâtului și regiunii intraabdominale.

În majoritatea cazurilor modificările fenotipice apar la pubertate. Asociază o serie de anomalii metabolice, intensitatea acestora fiind adeseori proporțională cu gradul de pierdere a țesutului adipos: intoleranță la glucoză, DZ, hipertrigliceridemie. Se descriu 8 tipuri de lipodistrofii parțiale familiale (FPLD1-7, FPLD AKT2, din care cele mai frecvente sunt FPLD2-3), 5 cu transmitere autozomal dominantă, 3 cu transmitere autozomal recesivă (Anexa 2).

#### **Lipodistrofia dobândită parțială (APL) (Sindromul Barraquer-Simons)**

Lipodistrofia APL este mai frecventă la sexul feminin (raport sex feminin: sex masculin - 4:1) și debutează de obicei în copilărie și adolescență, însă poate să apară și până în a patra sau a cincea decadă a vieții. Pierderea țesutului adipos se produce cranio-caudal, afectând progresiv fața, gâtul, umerii, brațele și trunchiul, concomitent cu acumularea grăsimii în 1 inferioară (coapse, fese și membre inferioare).

**Glomerulonefrita mezangiocapilară este prezentă la o treime din pacienții cu APL, apare după o perioadă medie de 5 - 10 ani de la debutul manifestărilor subcutanate și este asociată cu niveluri serice scăzute ale componentei C 3 a complementului și prezența factorului C3-nefritic.**

Deși există un risc crescut de rezistență la insulină și complicații metabolice (inclusiv dereglări menstruale, hirsutism, diabet zaharat, dislipidemie, hipertensiune arterială și steatoză hepatică),

**acestea sunt observate mult mai rar**, comparativ cu alte tipuri de lipodistrofii. Ocazional, pot fi asociate anomalii funcționale, inclusiv surditate senzorială, epilepsie, deficit intelectual, miopatie și modificări ale retinei. Deși etiologia bolii este necunoscută, susceptibilitatea a fost legată de mutațiile heterozigote la nivelul genei LMNB2 (19p12.3), care codifică proteina din anvelopa nucleară a laminei B2. Cu toate acestea, această mutație este foarte inconstantă. Mai mult, apariția timpurie a bolii sugerează cauze genetice încă necunoscute, implicate probabil în imunitatea înăscută.

Algoritmul de diagnostic al lipodistrofiilor este cuprins în anexa 4.

## **I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)**

Metreleptin este indicată ca adjuvant, pe lângă regimul alimentar, ca terapie de substituție pentru tratamentul complicațiilor cauzate de deficitul de leptină la pacienții cu:

- LD generalizată congenitală diagnosticată (sindrom Berardinelli-Seip) sau LD generalizată dobândită (sindrom Lawrance), confirmată, **la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de minim 2 ani**;

- LD parțială familială diagnosticată (FPLD) sau LD parțială dobândită (sindrom Barraquer-Simons), **la adulți și adolescenți cu vârsta de minim 12 ani, la care tratamentele standard au eșuat în atingerea controlului metabolic adecvat**.

Rezultate așteptate: scăderea hiperfagiei, îmbunătățirea sensibilității la insulină (scăderea valorilor insulinemiei bazale sau scăderea necesarului de insulină), scăderea valorilor HbA1c, a trigliceridelor serice, ameliorarea steatozei hepatice.

### **Tratamentul cu Metreleptină**

Prevenirea apariției complicațiilor și comorbidităților severe ale lipodistrofiilor. Cauzele majore de mortalitate în LD includ afecțiuni cardiovasculare (cardiomiopatie, infarct miocardic, aritmii), afecțiuni hepatice (insuficiență hepatică, hemoragii gastro-intestinale, carcinom hepatocelular), insuficiență renală, pancreatită acută și sepsis.

## **II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT**

### **II.1 Criterii de includere în tratamentul cu Metreleptină**

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

#### **1. CRITERIILE DE VÂRSTĂ**

- Vârsta cronologică  $\geq 2$  ani pentru **LD generalizată** congenitală sau dobândită;
- Vârsta cronologică  $\geq 12$  ani pentru **LD parțială** congenitală sau dobândită;

**2. CRITERII DE DIAGNOSTIC CLINIC POZITIV (Brown et al, 2016, Handelsman Y, consens AACE, 2013)**

**Criteriu clinic obligatoriu** - Disparația sau absența țesutului subcutanat parțial sau generalizat + 2 criterii clinice majore sau 1 criteriu clinic major+două criterii minore (tabel)

| <b>Caracteristici Clinice majore</b>                                                            | <b>Caracteristici Clinice minore</b>                                                                                     | <b>Caracteristici suportive</b>              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>1. Facies și aspect fenotipic specific:</b><br>- Cushingoid<br>- Acromegaloid<br>- Progeroid | <b>Cardiomiopatie hipertrofică</b><br>Poate fi prezentă din perioada de sugar sau poate apărea și ulterior în dezvoltare | Falimentul creșterii la sugari și copii mici |
| <b>2. Acanthosis nigricans/elemente</b>                                                         | <b>Dizabilitate intelectuală</b>                                                                                         | Hipogonadism secundar                        |

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                            |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>clinice de virilizare la sexul feminin (fenotip de PCOS la sexul feminin)</b> | Ușoară (IQ: 50 - 70) și moderată (IQ: 35 - 50)<br>- la cca 80 % din cazurile cu mutații BSCL2, respectiv 10 % din cazurile cu mutații AGPAT2                                                               | la sexul masculin/amenoree primară/secundară la sexul feminin |
| <b>3. Xantoame cutanate</b>                                                      | <b>Pubertate precoce la fete</b>                                                                                                                                                                           |                                                               |
| <b>4. Musculatură proeminentă și flebomegalie la nivelul membrelor</b>           | <b>Hiperfagie disproporționată</b> , uneori cu nervozitate și agresivitate la copii                                                                                                                        |                                                               |
| <b>5. Chisturi osoase</b>                                                        | - Localizate la nivelul regiunii epifizare și metafizare a oaselor lungi<br>- Apar de obicei în a doua decadă de viață<br>- Aspect polichistic la evaluarea radiologică<br>- Îndeosebi în mutațiile AGPAT2 |                                                               |
| <b>6. Flebomegalie</b>                                                           | - proeminența venelor membrelor superioare/inferioare datorită absenței țesutului subcutanat                                                                                                               |                                                               |
|                                                                                  | Aspect clinic similar la membrii familiei sau istoric familial de pierdere masă adiposă/complicații 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)**

| <b><u>Criteriu metabolic obligatoriu (unul din cele de mai jos)</u></b>                                   | <b><u>Criterii de severitate (unul din ele însoțind criteriul metabolic obligatoriu)</u></b>                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DIABET ZAHARAT PLUS minim una din următoarele                                                             | Cerințe mari de insulină ( $\geq 200$ U/zi ; $\geq 2$ U/kg/zi)                                                                           |
|                                                                                                           | Sau Hb A1C > de 7,5% sub terapie antidiabetică non-insulinică                                                                            |
|                                                                                                           | Sau asociind Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică        |
|                                                                                                           | Descrierea imagistică a steatozei hepatice                                                                                               |
| HIPERTRIGLICERIDEMIE CU UNUL DIN URMĂTOARELE CRITERII DE SEVERITATE                                       | TG preprandial > 5,65 mmol/l (500 mg/dl)                                                                                                 |
|                                                                                                           | <b>Sau</b> TG bazale > 250 mg/dl în pofida terapiei hipolipemiente administrate corect pentru minim 6 luni                               |
|                                                                                                           | <b>sau</b> istoric de pancreatită prin hipertrigliceridemie                                                                              |
|                                                                                                           | <b>Sau asociind</b> Hepatomegalie și/sau creșterea transaminazelor în absența altor afecțiuni cunoscute a se asocia cu afectare hepatică |
|                                                                                                           | Descrierea imagistică a steatozei hepatice                                                                                               |
| HIPERINSULINEMIE (Insulină în condiții de repaus alimentar >30 $\mu$ U/ml) PLUS minim una din următoarele | Sau după minim 6 luni de dietoterapie specifică asociată cu efort fizic la copii                                                         |
|                                                                                                           | Tg crescute > 200 mg/dl                                                                                                                  |
|                                                                                                           | <b>Sau asociind</b> steatoza hepatică (imagistic sau hepatomegalie + citoliză)                                                           |

#### 4. Excluderea altor afecțiuni cu aspecte fenotipice/metabolice similare

| AFECTIUNI CU SCĂDERE PONDERALĂ/redistribuire țesut adipos | AFECTIUNI CU TULBURĂRI METABOLICE        | LIPODISTROFII DOBÂNDITE REGIONALE/PARȚIALE                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anorexia nervoasă                                         |                                          | Lipodistrofia HIV                                                                                                                                                                          |
| Cașexia neoplazică                                        | DZ tip II dezechilibrat                  | - după iradierea întregului organism;                                                                                                                                                      |
| Hipertiroidism                                            | Obezitatea truncală cu sindrom metabolic | - după transplant de celule hematopetice;                                                                                                                                                  |
| Insuficiență adrenocorticală                              | Mutațiile 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 malabsorbție                                   |                                          | Lipodistrofii regionale                                                                                                                                                                    |
| Infecții severe                                           |                                          | Lipomatoza multiplă sistemică                                                                                                                                                              |

#### PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI CU METRELEPTINĂ

\* Evaluări nu mai vechi de 1 săptămână,

\*\* evaluări nu mai vechi de 1 lună

Evaluarea și monitorizarea comorbidităților și a răspunsului la terapie se vor face în echipă multidisciplinară, care va cuprinde: medic endocrinolog, diabetolog și nutriționist, gastroenterolog/hepatolog, cardiolog, conform protocolului actual, sub coordonarea medicului evaluator.

A. Criterii clinice

B. Criterii paraclinice

C. Evaluări imagistice și funcționale

##### A. CRITERII CLINICE

**A.1. Istoric familial și personal de:** lipodistrofie (vârsta debut, evoluție), DZ, hipertrigliceridemie, steatoză, pancreatită, miopatie, cardiomiopatie, tulburări de conducere

A. 1.1. Menționarea debutului terapiei și a dozelor de terapie antidiabetică și/sau hipolipemiantă

A.1.2. Menționarea consumului zilnic de etanol

**A.2. Criterii antropometrice:** Talie, Greutate, IMC, scoruri Z (talie, greutate, IMC)

##### **A.3. Examen clinic general:**

- dispoziția țesutului adipos (absent/exces sau măsurare pliu cutanat cu calipometru verificat): facial, cervical, trunchi, abdomen, fese, regiunea pubiană, coapse, gambe;

- modificări tegumentare și țesut subcutanat: acanthosis nigricans, hirsutism, hipertricoză, elemente clinice de androgenizare, xantoame cutanate, lipoame, modificări progeroide;

- flebomegalie;

- țesut muscular: atrofie/hipertrofie;

- modificări faciale (ex): micro/macrocefalie, hipoplazie de mandibulă, facies acromegaloid/cushingoid/progeroid; aspecte particulare nas, urechi, ochi, gură, implantarea dinților etc

- modificări scheletale - coloana vertebrală, articulații;
- ap cardiovascular: TA, AV; istoric de CMH, CMD, BCI, tulburări de conducere;
- tub digestiv - tulburări de apetit și 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 ȘI EXPLORĂRI COMPLEMENTARE OBLIGATORII**

| Afecțiune                                             | Testare                                                                                                           | Ritmicitate                                                                                                                                    | Observații                                                                   |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Investigații generale                                 | <b>Hemogramă, VSH, fibrinogen<br/>Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina<br/>Sodiu, potasiu, clor seric</b> | La inițierea terapiei, ulterior la 6 luni                                                                                                      |                                                                              |
| Diabetul zaharat                                      | <b>Glicemie a jeun<br/>OGTT<br/>HbA1c</b>                                                                         | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni                                                                | Pot dezvolta și DZ tip 1 - se vor măsura Ac specifici în cazuri selecționate |
| Rezistența la insulină (în absența criteriilor de DZ) | <b>Insulinemie bazală, peptid C*)<br/>Scor HOMA</b>                                                               | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni                                                                   |                                                                              |
| Dislipidemia                                          | <b>Trigliceride</b>                                                                                               | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor |                                                                              |
|                                                       | <b>Colesterol total<br/>LDL și HDL colesterol</b>                                                                 | La dg. și anual după vârsta cronologică 10 ani                                                                                                 |                                                                              |
| Afecțiunea hepatică                                   | <b>TGO, TGP, GGT, Bil T, D</b>                                                                                    | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor |                                                                              |
| Steatoză/fibroză                                      | <b>Ecografie hepatică</b>                                                                                         | Anual și la nevoie în funcție de clinică                                                                                                       | Se vor evalua:<br>- dimensiuni ficat, splină<br>- existența și severitatea   |

|                    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          |                                                                                                                                |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          | steatozei/fibrozei<br>- existența hipertensiunii portale<br>În cazul AGL se vor face teste specifice pentru hepatite autoimune |
|                    | <b>FIBROSCAN/FIBROMA X</b>                                                                                                                                                                       | La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic                   |                                                                                                                                |
| Afectarea cardiacă | <b>EKG, ecografie</b>                                                                                                                                                                            | La inițierea terapiei, apoi anual                                                        |                                                                                                                                |
| Afectarea renală   | <b>Uree, creatinină, acid uric</b><br><b>Măsurare proteinurie</b><br><b>- În urina pe 24 ore</b><br><b>- În spotul urinar, raport proteine/creatinină</b><br><b>Glicozurie în urina spontană</b> | La inițierea terapiei, apoi anual La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă |                                                                                                                                |

\*) peptid C doar la inițierea terapiei, pentru dg etiologic

**B.2. CRITERII PARACLINICE** în funcție de forma clinica de boala (necesari evaluării afecțiunii, dar neobligatorii la inițierea terapiei)

| Afecțiune                            | Motivație                                                                                                                      | Investigații                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diabetul zaharat/alte autoimunopatii | Suspiciunea DZ Tip I<br>Evaluarea altor autoimunopatii (în formele dobândite)<br>Evaluarea etiopatogenică în formele dobândite | - anticorpi anti-decarboxilaza acidului glutamic;<br>- anticorpi anti celule insulare;<br>- anticorpii anti-insulină (CN 5430)<br>- anticorpi anti-celule parietale gastrice<br>- anticorpilor anti-transglutaminază IgA<br>- anticorpii anti-peroxidază și anti-tiroglobulină tiroidieni; TSH, freeT4<br>- anticorpii antisuaprenali și antinucleari<br>± Complement C3 și C4<br>± prezența factorului nefritic C3 |
|                                      | Evaluarea complicațiilor DZ                                                                                                    | - Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie)<br>- Biopsie renală                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Afecțiunea hepatică                  | Dg diferențial cu hepatitele autoimune, în formele dobândite                                                                   | Ac specifici hepatitelor autoimune                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Afecțiuni digestive                  | Evaluare risc de pancreatită                                                                                                   | Lipaza, amilază serică                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Afectarea cardiacă                   | Forme LD cu afectare cardiacă extinsă, cu risc de aritmii maligne/ischemie miocardică (în general formele asociate cu          | - Creatinkinază<br>- Monitorizare HOLTER EKG<br>- Evaluare ischemie cardiacă (ex: teste de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                          |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | sindroame progeroide, CGL4, FPLD2 prin mutații LMNA)                                             | efort)                                                                                                                                                                                 |
| Afectarea renală                         | Evaluarea dimensiunilor renale (forme de LD asociate afectărilor renale)                         | Ecografie/RMN abdominal                                                                                                                                                                |
|                                          | Biopsie renală                                                                                   | În funcție de contextul clinic, se pot descrie<br>- Nefropatie diabetică<br>- Glomeruloscleroză focală segmentară (CGL)<br>- Glomerulonefrita proliferativă mezangială (MPGN)<br>(APL) |
| Afectarea scheletică                     | Estimarea VO în tulburările pubertare asociate/statură mică                                      | Radiografie mână nondominantă                                                                                                                                                          |
|                                          | LD cu risc de subluxație atlanto-axoidiană (CGL tip 4)                                           | RMN coloană cervicală                                                                                                                                                                  |
|                                          | Evaluarea chisturilor osoase (CGL tip 1 sau 2)                                                   | Studiu scheletic (radiografie convențională/RMN) oase lungi/coloană                                                                                                                    |
| Afectarea neurologică/micro/macrocefalie | Evaluarea capacității cognitive                                                                  | Scale adecvate vârstei (IQ);                                                                                                                                                           |
|                                          | Excluderea altor leziuni malformative                                                            | RMN CEREBRAL                                                                                                                                                                           |
|                                          | Excluderea LD diencefalice din tumori cerebrale mari (eg astrocitom)                             | RMN CEREBRAL                                                                                                                                                                           |
| Evaluarea statusului pubertar            | Adrenarha precoce                                                                                | DHEAS, 17 OHP, +/- androstendion FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL ecografie pelvis                                                                                                  |
|                                          | Pubertate precoce                                                                                |                                                                                                                                                                                        |
|                                          | Pubertate întârziată/hipogonadism primar sau secundar                                            |                                                                                                                                                                                        |
| Evaluarea statusului reproducător        | Evaluarea SOPC<br>Evaluarea hipogonadismului                                                     | Testosteron total, liber, ecografie utero-ovariană<br>FSH, LH, estradiol/testosteron, PRL<br>Inhibina B, AMH<br>spermogramă                                                            |
| Malignități                              | NU EXISTĂ CONSENS DE MONITORIZARE MALIGNITĂȚI                                                    |                                                                                                                                                                                        |
| Limfoame, în special cu celule T         | Evaluare <b>clinică</b> tegumente, grupe ganglionare                                             | anual                                                                                                                                                                                  |
| <b>Pentru susținerea dg</b>              | Pentru susținerea dg în forme parțiale<br>Asociere incertă cu un răspuns mai bun la metreleptină | Dozare leptină serică (ELISA) <sup>#</sup>                                                                                                                                             |
|                                          | În special în formele parțiale/progeroide                                                        | Determinări genetice moleculare cu identificarea mutației <sup>##</sup><br><b>Secvențiere genă candidat</b><br><b>NGS pentru panel de gene</b><br><b>Testare WES</b>                   |
|                                          | Aprecierea obiectivă a cuantumului de țesut adipos                                               | Evaluare DXA <sup>###</sup><br>Evaluare RMN a țesutului gras                                                                                                                           |



|  |                                          |                                                                                                               |
|--|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Aprecierea distribuției țesutului adipos |                                                                                                               |
|  | În suspiciunea de LD dobândite           | Complement C3 și C4<br>Dozarea Factorului Nefritic C3<br>factor antinuclear, factor anti ADN dublu<br>catenar |

# NU există valori serice ale leptinei care să definească/excludă lipodistrofiile

## absența identificării mutației genice NU exclude etiologia genetică

### nu există referințe DXA care să confirme/infirmă dg de lipodistrofie; se pot calcula **fat mass index= (FMI), procent de masă grasă/talie<sup>2</sup>**; raportul **Android/Gynoid (AG) = raport conținut masă grasă regiuni de interese androidă/ginoidă**, raport **% masă grasă trunchi/membre**

## II.2 Criterii de excludere (inclusiv contraindicații)

- Obezitatea generală și 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 nonalcoolică)/fără

**dovezi concomitente de lipodistrofie**

- Copiii < 2 ani ptr LD generalizată și < de 12 ani ptr LD parțială;

- Insuficiență hepatică și renală

- Femei însărcinate

- Femei care alăptează

- Neoplazie activă/istoric de neoplazii maligne hematologice

- Pacienți cu leucopenie, neutropenie, anomalii la nivelul măduvei osoase, limfom și/sau limfadenopatii/persistente/recurente/în curs de evaluare

- Pacienții consumatori cronici de etanol, definiți ca un consum zilnic de alcool > 20 g/zi la sexul masculin și > 10 g/zi la sexul feminin

## III. TRATAMENT

**Opțiuni terapeutice înainte de inițierea terapiei cu metreleptină**

**Dieta pacienților cu lipodistrofie - considerații generale**

- Dieta pacienților cu lipodistrofie va fi stabilită împreună cu medicul nutriționist

- Se va evita dieta hipercalorică la copii; datorită compoziției corporale atipice se indică menținerea unui IMC/a unei greutate pentru lungime **la limita inferioară a normalului**, sau care asigură creșterea staturală normală; în caz de hipertrigliceridemie severă se vor utiliza ulei cu acizi grași cu lanț mediu (ulei de cocos, ulei de palmier)

- Adulții vor urma dietă hipocalorică și hipolipidică: 50 - 60% carbohidrați, 20 - 30% grăsimi, cca 20% proteine; se vor evita carbohidrații simpli și se vor utiliza complexe carbohidrați-fibre (carbohidrați cu eliberare lentă), distribuiți în mod egal la mesele zilei și gustări și întotdeauna în asociere cu proteine sau lipide. Grăsimile din alimentație se vor constitui din acizi grași cu lanț lung omega 3 și grăsimi cis-mono-nesaturate.

Înainte de tratamentul cu metreleptină SE VOR ÎNIIȚA ALTE TERAPII SPECIFICE ALE AFECTĂRILOR METABOLICE: 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 stabilește în funcție de greutatea corporală, după cum se indică în tabelul de mai jos;
- pentru a exista siguranța că pacienții și persoanele care au grijă de pacienți înțeleg doza corectă care trebuie injectată, medicul prescriptor trebuie să prescrie doza adecvată atât în miligrame, cât și ca volum în mililitri;
- pentru a evita erorile de medicație, inclusiv supradozajul, trebuie respectate notele de orientare din RCP cu privire la calcularea și 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 inițierea tratamentului
- necesită creșterea dozei pe kg, mai ales când ajung la pubertate. Poate fi observată o creștere a incidenței valorilor anormale ale TG și HbA1c,
- tratament cronic

| <b>Greutatea la momentul inițial</b>               | <b>Doza inițială zilnică (volum injectabil)</b> | <b>Ajustări ale dozei (volumul injecției)</b> | <b>Doza zilnică maximă (volumul injecției)</b> |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Pacienți de sex masculin și feminin ≤ 40 kg</b> | 0,06 mg/kg (0,012 ml/kg)                        | 0,02 mg/kg (0,004 ml/kg)                      | 0,13 mg/kg (0,026 ml/kg)                       |
| <b>Pacienți de sex masculin &gt; 40 kg</b>         | 2,5 mg (0,5 ml)                                 | 1,25 mg (0,25 ml) până la 2,5 mg (0,5 ml)     | 10 mg (2 ml)                                   |
| <b>Pacienți de sex feminin &gt; 40 kg</b>          | 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 eficacității terapeutice**

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru monitorizarea tratamentului cu metreleptin**

- 1. Clinic - fisa monitorizare registru**
- 2. Paraclinic și explorări complementare**

| <b>Afecțiune</b>                                         | <b>Testare</b>                                                                                                    | <b>Ritmicitate</b>                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Investigații generale                                    | <b>Hemogramă, VSH, fibrinogen<br/>Calciu, fosfor, fosfatază alcalină, albumina<br/>Sodiu, potasiu, clor seric</b> | La inițierea terapiei, ulterior la la 6 luni                                                                                                   |
| Diabetul zaharat                                         | <b>Glicemie a jeun<br/>OGTT<br/>HbA1c</b>                                                                         | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni                                                                |
| Rezistența la insulină<br>(în absența criteriilor de DZ) | <b>Insulinemie bazală<br/>Scor HOMA</b>                                                                           | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la la 6 luni                                                                |
| Dislipidemia                                             | <b>Trigliceride</b>                                                                                               | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale/la apariția xantoamelor |

|                                |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <b>Colesterol total<br/>LDL și HDL colesterol</b>                                                                                                                             | La inițierea terapiei și ulterior la 6 luni;                                                                           |
| Afecțiunea hepatică            | <b>TGO, TGP, GGT, Bil T, D</b>                                                                                                                                                | La inițierea terapiei, la 3 luni în primul an de terapie, ulterior la 6 luni; oricând la apariția durerilor abdominale |
| Steatoză/fibroză               | <b>Ecografie hepatică</b>                                                                                                                                                     | Anual și la nevoie în funcție de clinică                                                                               |
|                                | <b>FIBROSCAN/FIBROMAX</b>                                                                                                                                                     | La inițierea terapiei, anual și oricând în funcție de contextul clinic                                                 |
| Afectarea cardiacă             | <b>Consult cardiologic (EKG, ecografie<br/>Eventual Holter EKG)</b>                                                                                                           | La inițierea terapiei, apoi anual și intermediar la nevoie                                                             |
| Afectarea renală               | <b>Uree , creatinină, acid uric<br/>Măsurare proteinurie<br/>- În urina pe 24 ore<br/>- În spotul urinar, raport<br/>proteine/creatinină<br/>Glicozurie în urina spontană</b> | La inițierea terapiei, apoi anual<br>La 3 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă                            |
|                                | <b>Ecografie renală</b>                                                                                                                                                       | La 6 luni la pacienții cu afectare renală preexistentă sau cu modificări biologice                                     |
| Afectarea gonadică             | <b>În funcție de context<br/>- Evaluări specifice conform protocoalelor de pubertate precoce/întârziată</b>                                                                   | La 6 luni                                                                                                              |
|                                | <b>- Evaluări conform protocoalelor de terapie și monitorizarea SOPC</b>                                                                                                      | La 6 luni                                                                                                              |
|                                | <b>- Evaluări specifice protocoalelor de hipogonadism</b>                                                                                                                     | La 6 luni                                                                                                              |
| Evaluare funcție tiroidiană    | <b>TSH, freeT4, ATPO<br/>La nevoie (context clinic, autoimunitate pozitivă) - ecografie tiroidiană</b>                                                                        | Anual                                                                                                                  |
| Afectare oftalmologică         | Examen oftalmologic complet, inclusiv examinarea cu lampă cu fantă (hiperlipemie)                                                                                             | Anual                                                                                                                  |
| În cazul infecțiilor recurente | Dozare anticorpi antileptină neutralizanți                                                                                                                                    | La nevoie                                                                                                              |

### 3. Dozele de terapie antidiabetică și/sau hipolipemiantă

#### Criteriile de evaluare a eficacității terapeutice

**1. Evaluarea și reevaluarea pacienților** se face de către un medic endocrinolog sau diabetolog cu experiență în tratamentul pacienților cu boli metabolice dintr-o clinică universitară (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj, Timișoara, Oradea, Craiova, Constanța, Sibiu) numit evaluator. La nivelul fiecărui Centru Universitar se va numi **o comisie de avizare a inițierii și continuării/întreruperii terapiei** alcătuită din medic endocrinolog, diabetolog, genetician clinician, pediatru, cardiolog, gastroenterolog, reumatolog (LP dobândite), hematolog. Șeful clinicii universitare cu drept de prescriere va propune președintele comisiei de avizare, care va fi medic endocrinolog și care va propune ceilalți membri ai comisiei.

## 2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

În cursul primului an de terapie este considerat răspuns minim :

- $\geq 0,5\%$  reducere a HbA1C  $\pm$
- $\geq 25\%$  reducere a necesarului de insulină  $\pm$
- $\geq 15\%$  reducere a trigliceridelor
- reducerea apetitului ( scăderea nr de Kcal zilnice cu care se ajunge la sațietate) și secundar
- Modificarea greutateii corporale
- Scăderea dozelor de medicație antidiabetică/hipolipemiantă

## V. Criterii pentru întreruperea definitivă a tratamentului

- reacție alergică sistemică la Metreleptina care pune viața în pericol;
- evenimente adverse care nu au fost explicate ușor de alte cauze care nu au legătură cu

tratamentul actual:

- sepsis, pneumonie, osteomielită, celulită;
- pancreatită sau recurență pancreatică;
- eveniment hepatic grav;
- suspiciunea de apariție de anticorpi neutralizanți când nu mai exista răspuns la dozele

ajustate de tratament și/sau apar infecții repetate→dozare ac antileptinici neutralizanți→se întrerupe tratamentul

- nerespectarea cerințelor de automonitorizare și vizite la centrele clinice;
- scădere mai mare de 8% a hematocritului și întreruperea tratamentului recomandat de

Serviciul de Hematologie;

- număr de globule albe  $< 2500 \mu\text{L}$  sau număr absolut de neutrofile  $< 1000 \mu\text{L}$  și întreruperea

tratamentului recomandată de Serviciul de Hematologie;

- limfom apărut în timpul terapiei
- Glomerulonefrita proliferativă mezangială apărută în cursul tratamentului
- **absența criteriilor de eficiență terapeutică**
- la cererea pacientului

## VI. Prescriptori

Inițiere: Medici endocrinologi, medici diabetologi din centrele universitare amintite cu avizul

**Comisiei de avizare a inițierii și continuării/întreruperii terapiei** cf cap IV. Pct. B subpct. 1 - care vor verifica criteriile de includere și monitorizare a terapiei la fiecare pacient la fiecare 6 luni.

Continuare: medicii mai sus menționați sau medicii endocrinologi, diabetologi din zona administrativ teritorială a pacientului, care vor continua prescrierea în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

## Anexa Nr. 1

### LIPODISTROFII CONGENITALE GENERALIZATE - FORME CLINICO-P

| Tip              | CGL tip 1                  | CGL tip 2               | CGL tip 3          |    |
|------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------|----|
| transmitere      | AR, OMIM #608594           | AR, OMIM #269700        | AR, OMIM #612526   | AR |
| Substrat genetic | Mutații AGPAT2, 9q34.22,23 | Mutații 11q13<br>BSCL2, | Mutații CAV1, 7q31 | Mu |
| Fiziopatologie   | AGPAT2 = 1-acylglycerol-3- | BSCL2 codifică          | CAV 1 codifică     | CA |

|                                                                                          |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                          | <b>phosphate O-acyltransferaza 2</b> , care catalizează acilarea acidului lisofosfatidic în acidul fosfatidic, compus intermediar în sinteza triacilgliceridelor și glicerofosfolipidelor | <b>seipina</b> , o proteină cu funcții incomplet cunoscute, dar care intervine în diferențierea adipocitelor și este concomitent exprimată în mai multe țesuturi, inclusiv testicule și creier          | <b>caveolina 1</b> - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor. | <b>caveolina 2</b> - exprimată în caveole, structuri aflate la suprafața celulelor, cu rol în transportul lipidelor și fosfolipidelor intracelular, cu formarea picăturilor lipidice, structuri cu funcții specifice-depozitarea lipidelor. |
| Epidemiologie                                                                            | Mai frecventă la pacienții de origine africană                                                                                                                                            | Mai frecventă la pacienții de origine europeană, Orientul mijlociu, japoneză                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Vârsta de debut                                                                          | Imediat după naștere                                                                                                                                                                      | Imediat după naștere                                                                                                                                                                                    | La cca 3 luni postpartum                                                                                                                                                                                                                    | În primii ani de viață                                                                                                                                                                                                                      |
| Țesut adipos facial                                                                      | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                      | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                    | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                        | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                        |
| Țesut adipos de importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular) | ↔                                                                                                                                                                                         | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                    | ↔                                                                                                                                                                                                                                           | ↔                                                                                                                                                                                                                                           |
| Țesut adipos trunchi                                                                     | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                      | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                    | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                        | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                        |
| Țesut adipos fesier                                                                      | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                      | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                    | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                        | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                        |
| Țesut adipos măduvă osoasă                                                               | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                      | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                    | ↔                                                                                                                                                                                                                                           | ↔                                                                                                                                                                                                                                           |
| Distribuție/anomalii de țesut adipos                                                     | Este afectat doar țesutul adipos cu importanță metabolică (intraabdominal, intermuscular, subcutanat, de la nivelul măduvei osoase), nu și cel cu importanță mecanică                     | Afectare extinsă, severă și precoce comparativ cu tipul I: este afectat țesutul adipos cu importanță metabolică, dar și cel cu importanță mecanică (periorbital, de la nivel palmoplantar și articular) | Este afectat doar țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică                                                                                               | Este afectat țesutul adipos intraabdominal, intermuscular, subcutanat, nu și cel de la nivelul măduvei osoase sau cu importanță mecanică                                                                                                    |
| Diabet zaharat                                                                           | Comun                                                                                                                                                                                     | Comun                                                                                                                                                                                                   | Prezent                                                                                                                                                                                                                                     | Comun                                                                                                                                                                                                                                       |
| Debutul DZ                                                                               | Adolescență                                                                                                                                                                               | 8 - 10 ani                                                                                                                                                                                              | 8 ani                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
| insulinemie                                                                              | ↑↑↑↑                                                                                                                                                                                      | ↑↑↑                                                                                                                                                                                                     | ↑↑↑↑                                                                                                                                                                                                                                        | ↑↑↑↑                                                                                                                                                                                                                                        |
| trigliceride                                                                             | ↑↑↑↑                                                                                                                                                                                      | ↑↑↑                                                                                                                                                                                                     | ↑↑↑↑                                                                                                                                                                                                                                        | ↑↑↑↑                                                                                                                                                                                                                                        |
| HDL colesterol                                                                           | ↓↓ sau ↔                                                                                                                                                                                  | ↓↓ sau ↔                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Leptina                                                                                  | ↓↓↓                                                                                                                                                                                       | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                    | ↓↓↓↓                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Acanthosis                                                                               | Prezentă                                                                                                                                                                                  | Prezentă                                                                                                                                                                                                | Prezentă                                                                                                                                                                                                                                    | Prezentă                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                      |                                                                       |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                 |                                                              |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Afectare osoasă/musculară/articulară | Dezvoltă chisturi osoase la nivelul oaselor lungi membre postpubertar | Mers spastic                                                                                                                                                                            | Statură mică                                                                                    | Osteo<br>defi<br>righ<br>Mic<br>cu m<br>cres<br>Inst<br>axia |
| Afectare cardiacă                    | NA                                                                    | cardiomiopatie hipertrofică, risc de deces precoce                                                                                                                                      | NA                                                                                              | Alu<br>risc<br>mal<br>sub                                    |
| Hipertensiune                        | rară                                                                  | rară                                                                                                                                                                                    | Nu este prezentă                                                                                |                                                              |
| Afectare GI                          | NA                                                                    | NA                                                                                                                                                                                      | Megaesofag congenital<br>Steatoză hepatică                                                      | Ste                                                          |
| Afectare intelectuală/neurologică    | Inteligență normală                                                   | Poate asocia dizabilitate intelectuală (de obicei ușoară/moderată)<br>Sdr de neuron motor superior<br>Sdr neurodegenerativ progresiv, cu prognostic fatal<br>Neuropatie motorie distală |                                                                                                 |                                                              |
| Alte caracteristici                  | Aspect acromegaloid                                                   | teratozoospermie                                                                                                                                                                        | Poate asocia falimentul creșterii cu statură mică<br>Hipocalcemie prin rezistență la vitamina D | Lip<br>deb<br>per<br>Afe<br>def                              |

## Anexa Nr. 2

### LIPODOSTROFII PARȚIALE CONGENITALE - (FPLD = "Familial Partial Lypodystrophies") - FPLD cazuri

| Tip         | FPLD1<br>Sdr. Koebberling                         | FPLD2<br>Sdr. Dunnigan                  | FPLD3                     | FPLD4                     | FPLD5                     | FPLD6                   |
|-------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Transmitere | Gena necunoscut, AD sau poligenic<br>OMIM #608600 | LMNA, AD sau codominant<br>OMIM #151660 | PPARG, AD<br>OMIM #604367 | PLIN1, AD<br>OMIM #170290 | CIDEA, AR<br>OMIM #615238 | LIPE, A<br>OMIM #615980 |

|                                              |                               |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Substrat genetic</b>                      |                               | <b>1q21-22, LMNA</b><br>- lamina nucleară tip A                                                                        | <b>3p25.2, PPARG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>15q26.1 - PLIN1, Peripilina 1</b>                                                                                  | <b>3p25.3, CIDEA</b>                                                                                               | <b>19q13.2 - Lipaza hormon sensibilă</b>                                         |
| <b>Fiziopatologie</b>                        |                               | Incomplet cunoscută, modificări ale laminei nucleare, cu efect citotoxic                                               | (PPAR $\gamma$ ) - receptor $\gamma$ nuclear activat de proliferator peroxisom Principalul regulator al diferențierii și funcției adipocitare, regulator al metabolismului lipidic sistemic și al sensibilității la insulină Mutațiile PPARG determină inhibiția diferențierii adipocitelor în cursul diviziunii | Principală fosfoproteină din jurul picăturilor lipidice din adipocit, reglează metabolizarea TG din depozite adipoase | CIDEA este necesară pentru formarea picăturilor lipidice uniloculare și pentru depozitarea optimă a țesutului gras | Rol principal în hidroliza esterilor de colesterol acilglicerol din țesut adipos |
| <b>Epidemiologie</b>                         | Mai frecvent la sexul feminin | > 500 pacienți Mai frecvent la descendenții din Europa de nord, fenotip clinic și metabolic mai evident la sex feminin | 20 familii                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4 familii                                                                                                             | O singură pacientă                                                                                                 | 2 familii                                                                        |
| <b>Vârsta de debut</b>                       | <b>Copilărie</b>              | Pubertate, progresiv                                                                                                   | Variabilă, predominant adultă                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Copilărie/adolescență                                                                                                 | 19 ani                                                                                                             | <b>Debut din copilărie</b>                                                       |
| <b>Țesut adipos facial/regiune cervicală</b> | ↔ sau ↑↑                      | ↑↑↑                                                                                                                    | ↔ sau ↑↑                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ↔ sau ↑                                                                                                               | ↑↑↑ + <b>axilar, visceral</b>                                                                                      | ↑↑                                                                               |
| <b>Țesut adipos trunchi</b>                  | ↑↑                            | ↓↓                                                                                                                     | ↑↑                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ↔ sau ↑                                                                                                               | ↔                                                                                                                  | ↔                                                                                |
| <b>Țesut adipos abdomen</b>                  | ↑↑                            | ↓↓ sau ↑↑                                                                                                              | ↔ sau ↑↑                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ↔ sau ↑                                                                                                               | ↔                                                                                                                  | ↑↑                                                                               |
| <b>Țesut adipos</b>                          | ↓↓↓                           | ↓↓↓                                                                                                                    | ↓↓ (mb)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ↓↓ (mb inferioare)                                                                                                    | ↓↓↓                                                                                                                | ↓↓ (mb)                                                                          |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                          |                                                                      |                                                |                                                                                |                                                                                |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>membre</b>                                            |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                          | inferioare)                                                          |                                                |                                                                                | inferioar                                                                      |
| <b>Țesut adipos regiune fesieră</b>                      | ↓↓                                                                                                                                                                                                           | ↓↓                                                                                                                       | ↓↓                                                                   | ↓↓                                             | ↓↓                                                                             | ↔                                                                              |
| <b>Țesut adipos în regiunea pubiană (semn Dunningan)</b> |                                                                                                                                                                                                              | ↑↑↑                                                                                                                      |                                                                      |                                                |                                                                                | ↑↑↑                                                                            |
| <b>Țesut adipos în alte regiuni</b>                      | ↑↑ visceral                                                                                                                                                                                                  | ↑↑ submentonier, supraclavicular                                                                                         |                                                                      |                                                | ↑↑ axilar, visceral                                                            | ↑↑ axilar, torace de visceral                                                  |
| Particularități                                          | Caracteristica clinică patognomică = existența unei delimitări clare între țesuturile normale și cele lipoatrofice, concomitent cu raportul crescut pli cutanat triceps/antebraț și respectiv abdomen/coapsă | Aspect Cushingoid                                                                                                        | Similar FPLD2, fără afectarea facială                                | Lipodistrofie parțială limitată la extremități | Lipodistrofie parțială limitată la extremități, hipertrofie adipoasă viscerală | Lipodistrofie parțială limitată la extremități, hipertrofie adipoasă viscerală |
| Țesut muscular/osteoporotic                              |                                                                                                                                                                                                              | Creșterea masei musculare                                                                                                | Creșterea masei musculare                                            | Aspect "musculos"                              | Creșterea masei musculare                                                      | Distrofie musculară, creșterea creatinkinazei                                  |
| Diabet Zaharat                                           | ↑↑                                                                                                                                                                                                           | ↑↑                                                                                                                       | ↑↑↑                                                                  | ↑↑                                             | ↑↑                                                                             | ↑↑                                                                             |
| Debutul DZ                                               | adult                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                          | Variabil, de la copilărie până la maturitate                         |                                                |                                                                                | Peste 40                                                                       |
| Insulinemie                                              | ↑↑                                                                                                                                                                                                           | ↑↑                                                                                                                       | ↑↑↑                                                                  | ↑↑↑                                            | ↑↑↑                                                                            | ↑↑↑                                                                            |
| Trigliceride                                             | ↑↑↑                                                                                                                                                                                                          | ↑↑↑                                                                                                                      | ↑↑↑                                                                  | ↑↑↑                                            | ↑↑↑                                                                            | ↑↑↑                                                                            |
| Leptină                                                  |                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                          |                                                                      |                                                | ↓↓                                                                             |                                                                                |
| Afectare cardiovasculară                                 | <b>Risc de boli cardiovasculare (BCI) HTA</b>                                                                                                                                                                | Cardiomiopatie cu debut brusc și progresie rapidă<br>Risc de moarte subită la vârste tinere<br>Cardiomiopatie dilatativă | HTA cu debut precoce, instalarea sa ajută la dg diferențial cu FPLD2 | Cardiomiopatie hipertrofică, BCI HTA           |                                                                                | NA                                                                             |
| Steatoză                                                 | ↑↑                                                                                                                                                                                                           | ↑↑                                                                                                                       | ↑↑                                                                   | ↑↑                                             | ↑↑                                                                             |                                                                                |



|                                    |                                 |                                                                                |                                                  |                                                         |                      |                      |
|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Afectare tract digestiv            | Risc de pancreatită             | NU                                                                             | NU                                               | NU                                                      | NU                   |                      |
| Afectare intelectuală/ neurologică | NU                              | NU                                                                             | NU                                               | NU                                                      | NU                   | NU                   |
| Funcție reproductivă               | Nu s-a descris fenotip de SOPC  | Risc de SOPC și infertilitate<br>Risc de avorturi spontane, diabet gestațional | Infertilitate<br>Amenoree primară/secundară SOPC | SOPC                                                    | Tulburări menstruale | Tulburări menstruale |
| <b>Altele</b>                      | Rată metabolică bazală crescută | Sdr nefrotic<br>Acanthosis, xantoame                                           |                                                  | Microalbuminurie<br>Glomeruloscleroză focală segmentară |                      |                      |

### Anexa Nr. 3

#### LIPODOSTROFII ASOCIATE SDR. PROGEROIDE

**TABEL 1 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII GENERALIZATE**

| Tip                     | FPLD asociată cu displazie mandibulo-acrală                                                                               | Sdr. Hutchinson-Gilford                                                                                              | Sdr Werner atipic și sdr progeroid atipic                | Sdr. MDPL                                                                       | Sdr. Keppen- Lubinsky                                                                                             | Sdr. Progeroid Néstor- Guillermo                                                                                                                 | Sdr Progeroid Fontaine                                                                                                                                                                                                                                                                   | Sdr. Progeroid                 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Susțră genetic          | LMNA, AR LMNA+ ZMPSTE 24 Heterozigot compus MTX2                                                                          | LMNA, AD, OMIM #176670                                                                                               | LMNA, AD                                                 | Generalizată sau parțială POLD1, AD, OMIM #615381                               | KCNJ6, AD, OMIM #614098                                                                                           | BANF1, AR, OMIM #614008                                                                                                                          | SLC25A24 OMIM #612289                                                                                                                                                                                                                                                                    | SPON1, OMIM #613273            |
| Vârsta de debut         | de la naștere, caracter evolutiv- tabloul complet până la vârsta școlară                                                  | Falimentul sever al creșterii postnatale din primul an de viață,                                                     |                                                          | debut în copilăria tardivă concomitent cu acumulare a țesutului adipos visceral |                                                                                                                   |                                                                                                                                                  | Prenatal                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                |
| Caracteristici generale | Falimentul creșterii postnatale                                                                                           |                                                                                                                      |                                                          |                                                                                 | Întârziere severă de dezvoltare                                                                                   | Retard de creștere                                                                                                                               | Tulb de dezvoltare globală pre și postnatală, statură mică                                                                                                                                                                                                                               | Întârziere de dezvoltare       |
| Facies                  | Hipoplazie de mandibulă (aspect de "facies de pasăre") claviculă închiderea tardivă a suturilor anomalii dentare alopecie | Macrocefalie relativă la dimensiuni le feței, baza și vârful nasului înguste, micrognație, retrognație, buze subțiri | Facies efilat, hipoplazie mandibulă Păr subțire, friabil | Facies subțire, efilat hipoplazie de mandibulă                                  | Microcefalie cu ochi proeminenți, baza nasului îngustă, tendința de a sta cu gura deschisă. Hipertrofie gingivală | suturi craniene largi, păr rar, ochi proeminenți, baza nasului convexă, retrognație cu micrognație (prin osteoliză mandibulară) dinți înghesuiți | păr scalp rar, tegumente ridate, vene proeminente hipertricoză, fontanelă anterioară largă Craniosinostoză, frunte lată, triunghiulară, hipoplaiei de etaj facial mijlociu, baza nasului convexă, micrognație, microoftalmie, urechi displazice jos inserate, microdonție cu oligodonție | boala triplă jos cat bu mi cal |

|                                                     |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        |                                                                            |                                                                                              |                                                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                      |                                                           |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Lipodistrofie                                       | generalizată                                                                                                                           | generalizată                                                                                                                                                           | generalizată                                                               | generalizată și progresivă                                                                   | generalizată/dispariția îndeosebi a țesutului adipos la nivelul feței | generalizată                                                                                                                                           | generalizată                                                                                                         | generalizată                                              |
| DZ                                                  | ↔/↑↑                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                        | ↑↑                                                                         | ↑                                                                                            |                                                                       | NU                                                                                                                                                     | NU                                                                                                                   |                                                           |
| Insulină                                            | ↔/↑↑                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                        | ↑↑                                                                         | ↑↑                                                                                           |                                                                       | NU                                                                                                                                                     | NU                                                                                                                   |                                                           |
| Rezistență la insulină                              | ↔/↑↑                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                        | ↑↑                                                                         | ↑↑ (copilărie)                                                                               |                                                                       | NU                                                                                                                                                     | NU                                                                                                                   |                                                           |
| hipertrigliceridemie                                | ↔/↑↑                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                        | ↑↑                                                                         | ↑↑                                                                                           |                                                                       | NU                                                                                                                                                     | NU                                                                                                                   |                                                           |
| Steatoză                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                        | Hepatomegalie, abdomen protruzionat                                        | Hepatomegalie, citoliză hepatică, steatoză hepatică                                          |                                                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                      |                                                           |
| Leptină                                             | ↔ sau ușor ↓                                                                                                                           |                                                                                                                                                                        |                                                                            |                                                                                              |                                                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                      |                                                           |
| Afectare cardiovasculară                            |                                                                                                                                        | Ateroscleroză severă. Afectare ischemică cardiacă sau AVC precoce, la vârste de 6 - 20 ani (medie 14,5 ani)                                                            |                                                                            |                                                                                              |                                                                       | Insuficiență tricuspidiană moderat-severă, hipertensiune pulmonară, fără semne de ischemie cardiacă                                                    |                                                                                                                      |                                                           |
| Afectarea osteoarticulară, musculară, dermatologică | Hipoplasie de claviculă, acroosteoliză, contractură a articulațiilor, dermatopatie restrictivă cu atrofie cutanată pigmentară cutanată | Alopecie, întârzierea erupției dentare, 1 pliuri tegumentare, distrofie unghială, coxa valga, contracture articulare progresive dinți înghesuși, cu erupție întârziată | Degete efilate, tendință la flexie interfalangiană și la flexie a coatelor |                                                                                              |                                                                       | acroosteoliză, absența claviculelor, osteoporoză severă, contracturi articulare, distrofie unghială, tegumente subțiri, uscate, cu pete maculare brune | hipoplasie unghială și de falange distale                                                                            | vârșă, întârziere de creștere, cifoză, torace mic, coartă |
| Afectare neurologică/intelectuală                   | Inteligență normală                                                                                                                    | Dezvoltare mentală și motorie normale. Afectarea auzului de tip neurosenzorial                                                                                         |                                                                            | Dezvoltare intelectuală normală. Surditate neurosenzorială                                   | dizabilitate intelectuală, hipertonie cu hiperreactivitate            | <b>Dezvoltare cognitivă normală</b>                                                                                                                    | Întârziere de achiziție limbaj, întârziere de achiziție motorii prin hipotonie musculară, tulburări de conducere auz |                                                           |
| Alte manifestări                                    | Tipul B asociată cu glomeruloscleroză focală segmentară.                                                                               |                                                                                                                                                                        |                                                                            | NU par să asocieze predispoziție crescută pentru neoplazii. Insuficiență testiculară primară |                                                                       |                                                                                                                                                        |                                                                                                                      | Cahezie, la pu                                            |
| Prognostic                                          | Supraviețuire necunoscută, cazuri cu deces la vârstă tânără                                                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                            | Speranța de viață peste medie                                                                |                                                                       |                                                                                                                                                        | Deces sub VC 8 luni, supraviețuire maximă = 15 ani                                                                   |                                                           |

VC = vârsta cronologică

**TABEL 2 - SDR PROGEROIDE CU LIPODISTROFII PARȚIALE**

| Tip                     | SHORT syndrome                  | Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy | Lipodistrofie neonatală asociată cu mutație CAV1 | Werner syndrome              | Sdr Progeroid cu Cutix lax                               |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Susbtat genetic         | PIK3R1, AD, OMIM #269880        | FBN1, AD, OMIM #616914 fibrilina                                    | CAV1, AD, OMIM #601047                           | WRN/RECQL2, AR, OMIM #277700 | AD, ADCL3 OMIM#616903<br>AR tip IIB (ARCL2B) OMIM#612240 |
| Vârsta de debut         | Retard de creștere intrauterină | Debut la naștere                                                    | Debut de la naștere                              | Debut în decada 2            | Prenatal                                                 |
| Caracteristici generale | Statură mică,                   | Creștere accelerată,                                                | refuzul                                          | Hipostatură                  | Restricție de                                            |

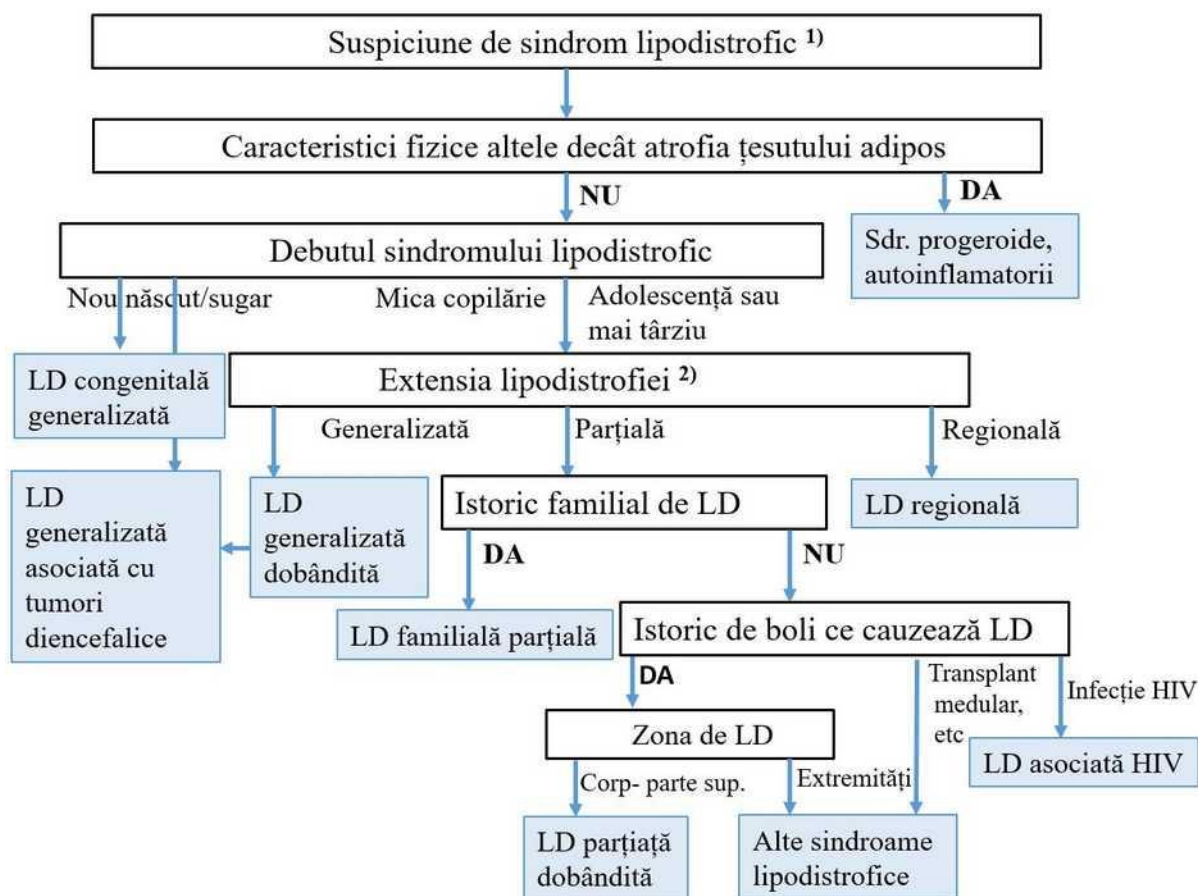
|                        |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                               |                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | Hiperextensibilitate, Depresie oculară, anomalie Rieger (disgenezie cameră anterioară ochi), erupție dentară întârziată                           |                                                                                                                                                                                               | alimentației falimentul creșterii | relativă la TTG                                                                       | creștere pre postnatală Hipotonie                                                                                                                                           |
| Facies                 | Facies triunghiular, cu frunte proeminentă, ochi înfundați, aripi nazale subțiri, comisuri buzale deprimare, bărbie deprimată, urechi proeminente | facies progeroid, nas cârn proptosis, ochi înfundați, fante palpebrale antimongoloide Arahnodactilie, hiperextensibilitate, miopie, ectopie cristalin, ectazie durală boltă palatină ogivală, |                                   | Cataractă, Voce subțire, pițigăiată Între 20 și 30 ani: atrofie tegumentară, calviție | Facies triunghiular baze frontale urechi proeminente jos inserate, piele laxă și subțire, dese venos superficial, cataractă sau matitate corneană, hiperlaxitate articulară |
| Lipodistrofie          | progresivă (față, torace, membre superioare) cu conservarea feselor și a membrelor inferioare.                                                    | Lipodistrofie generalizată, de la naștere                                                                                                                                                     |                                   | Lipodistrofie parțială, predominant membre                                            |                                                                                                                                                                             |
| DZ                     | ↑↑ (adult tânăr)                                                                                                                                  | Fără afectare metabolică                                                                                                                                                                      |                                   | ↑↑                                                                                    |                                                                                                                                                                             |
| Insulină               | ↑↑                                                                                                                                                | Fără afectare metabolică                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
| Rezistență la insulină | ↑↑ (copilărie și adolescență)                                                                                                                     | Fără afectare metabolică                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
| hipertrigliceridemie   |                                                                                                                                                   | Fără afectare metabolică                                                                                                                                                                      |                                   | ↑↑                                                                                    |                                                                                                                                                                             |
| Steatoză               |                                                                                                                                                   | Fără afectare metabolică                                                                                                                                                                      |                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                                             |
| Afectare               |                                                                                                                                                   | Dilatare rădăcină                                                                                                                                                                             | hipertensiune                     | Ateroscleroză,                                                                        |                                                                                                                                                                             |

|                                                              |                                            |                                                                                                             |                    |                                            |                                                                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| cardiovasculară                                              |                                            | aorta PVM<br>Fără ateroscleroză,<br>fără complicații<br>cardiace ischemice                                  | pulmonară,         | BCI                                        |                                                                |
| Afectarea<br>osteoarticulară,<br>musculară,<br>dermatologică |                                            | Scolioză/cifoză,<br>pectus excavatum,<br>tendință la cicatrici,<br>hipotonie musculară,<br>pete lentiginose | cutis<br>marmorată | Pierdere masa<br>musculară,<br>osteoporoză |                                                                |
| Afectare neurologică/<br>intelectuală                        | Afectarea auzului de<br>tip neurosenzorial |                                                                                                             |                    | Dezvoltare<br>cognitivă<br>normală         | Deficit<br>intelectual<br>moderat<br>Hipotonie<br>generalizată |
| Alte manifestări                                             |                                            | Dezvoltare pubertară<br>normală                                                                             |                    | Hipogonadism                               |                                                                |
| Prognostic                                                   |                                            | Durata de<br>supraviețuire<br>necunoscută, unii pot                                                         |                    | Risc de<br>malignități<br>Neoplazii        |                                                                |

|  |  |                     |  |                                                                                                                         |  |
|--|--|---------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  | atinge viața adultă |  | tiroidiene,<br>melanom<br>meningiom<br>sarcoame de<br>țesuturi moi<br>leucemii<br>neoplazii<br>osoase deces -<br>50 ani |  |
|--|--|---------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

PVM - prolaps de valvă mitrală

#### Anexa Nr. 4



<sup>1)</sup> se suspectează sindroame lipodistrofice la pacienți cu rezistență severă la insulină, diabet zaharat, hipertrigliceridemie și tulburări metabolice, cum ar fi ficatul gras nonalcoolic (NAFLD),

<sup>2)</sup> Este util RMN ponderat T1 whole-body pentru a evalua lipodistrofia. Când lipodistrofia prezintă o simetrie bilaterală, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie parțială. Când lipodistrofia este asimetrică, trebuie suspectat sindromul de lipodistrofie regională. (LD=lipodistrofie; Sdr.=sindrom)"

Adaptat după "Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES)"(12)

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMAB<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

### **I. Indicații terapeutice**

Mosunetuzumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două tratamente sistemice anterioare.

### **II. Criterii de includere**

Pacienții adulți cu limfom folicular (LF) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin două regimuri anterioare de terapie sistemică.

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
- Infecții active;
- Perioadele de imunizare în care se administrează vaccinuri cu virus viu și/sau viu-atenuat;
- Mosunetuzumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Administrarea Mosunetuzumab trebuie întreruptă pe perioada alăptării și 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 experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spațiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacțiilor 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 sănătății.

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 reacțiile legate de administrarea în perfuzie, înaintea tratamentului cu Mosunetuzumab se va efectua o premedicație (tabelul 1) care include: corticoterapie (dexametazonă sau metilprednisolon), un antipiretic (paracetamol) și 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 și premedicație

Mosunetuzumab trebuie administrat pacienților după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicația recomandată pentru SEC și reacțiile legate de administrarea în perfuzie.

#### **Tabelul 1**

#### **Premedicație care trebuie administrată pacienților înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab**

| <b>Pacienți care necesită premedicație</b>                                                          | <b>Premedicație</b>                                                                                                                | <b>Administrare</b>                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Ciclurile 1 și 2: toți pacienții                                                                    | Corticoterapie intravenoasă:<br>dexametazonă în doză de 20 mg<br>sau metilprednisolon în doză de 80 mg.                            | Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumab |
| Începând cu ciclul 3: pacienții 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 puțin 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 pacienții cu limfom folicular recidivat sau refractar**

| <b>Ziua de tratament</b> |                | <b>Doza de Lunsumio</b> | <b>Viteza de perfuzare</b>                                                                                                   |
|--------------------------|----------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclul 1                 | <u>Ziua 1</u>  | 1 mg                    | Perfuziile cu Lunsumio în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.                             |
|                          | <u>Ziua 8</u>  | 2 mg                    |                                                                                                                              |
|                          | <u>Ziua 15</u> | 60 mg                   |                                                                                                                              |
| Ciclul 2                 | <u>Ziua 1</u>  | 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     | <u>Ziua 1</u>  | 30 mg                   |                                                                                                                              |

#### Durata tratamentului

Mosunetuzumab trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepția cazului în care apar toxicități inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienții care obțin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienții cu răspuns parțial 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 excepția situației în care pacientul are reacții 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 și 2 iar perioada de întrerupere rezultată este  $\geq 6$  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  $\geq 6$  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 pacienților care prezintă reacții adverse de gradul 3 sau 4 (de exemplu, infecție gravă, exacerbare tumorală, sindrom de liză tumorală), tratamentul trebuie oprit temporar până la remiterea simptomelor.

Reacțiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență 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 Național de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecția/sepsisul. Este posibil ca reacțiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC. În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor din tabelul 3.

**Tabelul 3**

**Gradele de severitate SEC<sup>1)</sup> și gestionarea corespunzătoare**

| <b>Gradul de severitate al SEC</b>                 | <b>Gestionarea SEC<sup>2)</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab</b>                                                                                              |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gradul 1</b><br>Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | Dacă SEC apare pe durata perfuziei:<br>- Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele<br><br>- Perfuzia trebuie reluată la aceeași viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis<br>- Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă<br>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:<br>- Trebuie tratate simptomele<br>Dacă SEC persistă $>48$ ore după tratamentul simptomatologiei: | Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii<br>Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă<sup>3)</sup> și/sau tocilizumab<sup>4, 5)</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Gradul 2</b><br>Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus <sup>6)</sup> prin canulă nazală sau mască facială fără etanș                                                          | <p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele</li> <li>- Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis</li> <li>- Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă</li> </ul> <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie tratate simptomele</li> </ul> <p>Dacă nu se observă nicio îmbunătățire după tratarea simptomelor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă<sup>3)</sup> și/sau tocilizumab<sup>4, 5)</sup></li> </ul>                                                                                               | <p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie</p> <p>Premedicația se va optimiza după cum este necesar<sup>7)</sup></p> <p>Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului.</p>                |
| <b>Gradul 3</b><br>Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut <sup>8)</sup> prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi | <p>Dacă SEC apare pe durata perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent</li> <li>- Trebuie tratate simptomele</li> <li>- Trebuie administrate dexametazonă<sup>3)</sup> și tocilizumab<sup>4, 5)</sup></li> </ul> <p>Dacă SEC apare după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie tratate simptomele</li> <li>- Trebuie administrate dexametazonă<sup>3)</sup> și tocilizumab<sup>4, 5)</sup></li> </ul> <p>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare<sup>9)</sup> și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică</li> </ul> | <p>Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie</p> <p>Pacienții trebuie spitalizați pentru administrarea perfuziei următoare</p> <p>Premedicația trebuie optimizată după cum este necesar<sup>7)</sup></p> <p>Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.</p> |
| <b>Gradul 4</b><br>Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea                                                                                                                                                                                                               | <p>Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumab</li> <li>- Trebuie tratate simptomele</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mai multor vasopresoare (cu excepția vasopresinei) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică) | - Trebuie administrate dexametazonă <sup>3)</sup> și tocilizumab <sup>4, 5)</sup><br>Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab:<br>- Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare <sup>9)</sup> și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>1)</sup> ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplant and Cellular Therapy). Premedicația poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmați aceste instrucțiuni privind gestionarea lor

<sup>2)</sup> Dacă SEC este refractar la tratament, luați în considerare alte etiologii, cum ar fi limfohistiocitoza hemofagocitară

<sup>3)</sup> Dexametazona trebuie administrată în doze de 10 mg pe cale intravenoasă la fiecare 6 ore (sau doze echivalente) până la ameliorarea clinică

<sup>4)</sup> În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăși 800 mg de perfuzie), așa cum este necesar pentru gestionarea SEC

<sup>5)</sup> Dacă după administrarea primei doze nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor și 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 depășească 3 doze

<sup>6)</sup> Oxigenul cu flux scăzut este definit ca oxigen cu debit  $< 6$  l/minut

<sup>7)</sup> Pentru informații suplimentare, consultați Tabelul 1

<sup>8)</sup> Oxigenul cu flux crescut este definit ca oxigen cu debit  $\geq 6$  l/minut

<sup>9)</sup> Riegler L et al. (2019)

## V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Reacții toxice inacceptabile;
- Decizia pacientului.

## VI. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 358 cod (L03AA14): DCI LIPEGFILGRASTIMUM<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

### I. Indicații:

Reducerea duratei neutropeniei și a apariției neutropeniei febrile la pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste tratați cu chimioterapie citotoxică pentru afecțiuni maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

### II. Criterii de includere:

#### 1. Profilaxia primară a neutropeniei febrile:

- Regimuri de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție a neutropeniei febrile  $\geq 20\%$ : administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie
- În cazurile în care reducerea dozei citostaticele ar influența negativ evoluția 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 apariție a neutropeniei febrile > 10% dar < 20%: administrare profilactică începând cu primul ciclu de chimioterapie dacă pacienții prezintă alți factori de risc asociați
- În cazul regimurilor de chimioterapie cu risc cunoscut de apariție 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 <  $0,5 \times 10^9/l$  sau <  $1,0 \times 10^9/l$  care se estimează că va scădea sub  $0,5 \times 10^9/l$  în interval de 48 ore, însoțit de febră sau semne clinice de sepsis
- Infecții cu risc letal, documentate, în cursul ciclului precedent de chimioterapie, asociate cu neutropenie și/sau febră
- Toleranță dificilă la tratament adjuvant care compromite intenția curativă, supraviețuirea și supraviețuirea 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 substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- 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 administrată la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea de 45 kg și peste.

La pacienții adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste cu greutatea sub 45 kg , doza se stabilește în funcție de greutatea corporală.

Prima administrare trebuie efectuată sub supraveghere medicală directă.

## **V. Monitorizarea tratamentului:**

- examen clinic:
  - semne vitale: temperatură, puls, tensiune arterială
  - apariția edemelor
  - dimensiunile splinei
- hemoleucograma
- probe hepatice și renale
- albumina serică
- probe bacteriologice
- examen sumar de urină - identificarea semnelor de glomerulonefrită acută
- radiografie toracică; ecografie abdominală sau investigații imagistice specifice ori de câte ori este considerat clinic necesar

## **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Sindromul de detresa respiratorie acută (SDRA) - indicat de apariția unor semne respiratorii (tuse, febră și dispnee) în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii, împreună cu un număr crescut de neutrofile

- Reacții de hipersensibilitate

## VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitățile oncologie medicală sau hematologie, după caz.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau hematolog, după caz.

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 359 cod (L04AA43-SHUa): DCI RAVULIZUMABUM<sup>\*)</sup>

\*) 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 afecțiuni cu manifestări clinice și 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 activității căii alterne a cascadei complementului, este o afecțiune genetică rară, caracterizată prin injurie endotelială severă și tromboză microvasculară, la nivel capilar și arteriolar. Din punct de vedere clinic, tromboza microvasculară determină trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică și injurie de organ<sup>3)</sup>.

Deși 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 mutații ale proteinelor reglatoare ale căii alterne sau formarea unor autoanticorpi împotriva acestor proteine<sup>4)</sup>. Identificarea anomaliei genetice subiacente are importanță diagnostică și prognostică (permițând evaluarea răspunsului la tratament, riscul de recădere la oprirea tratamentului și riscul de recădere post-transplant renal) (**Tabel 1**).

**Tabel 1. Anomaliile genetice și prognosticul pacienților cu SHUa asociat cu defecte ale cascadei complementului<sup>5)</sup>**

| Proteina afectată        | Frecvența (%) | Rata de remisiune cu plasmafereză (%) | Rata de deces sau BCR stadiul final la 5 și 10 ani (%) | Riscul de recădere posttransplant renal (%) |
|--------------------------|---------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Factor H</b>          | 20 - 30       | 60                                    | 70 - 80                                                | 80 - 90                                     |
| <b>Proteina CFHR 1/3</b> | 6             | 70 - 80                               | 30 - 40                                                | 20                                          |
| <b>MCP</b>               | 10 - 15       | Fără indicație de plasmafereză        | <20                                                    | 15 - 20                                     |
| <b>Factor I</b>          | 4 - 10        | 30 - 40                               | 60 - 70                                                | 70 - 80                                     |
| <b>Factor B</b>          | 1 - 2         | 30                                    | 70                                                     | 1 caz raportat                              |
| <b>C3</b>                | 5 - 10        | 40 - 50                               | 6                                                      | 40 - 50                                     |
| <b>Trombomodulina</b>    | 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 pacienților cu SHUa depinde de anomalia genetică subiacentă, 60-70% dintre pacienții cu mutația genei care codifică factorul H dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul final în primul an de la diagnostic, iar până la 90% dintre aceștia prezintă recăderea bolii pe grea renală. Comparativ, pacienții cu un defect izolat al genei ce codifică MCP (CD46) pot obține remisiune clinică spontană și prezintă o rată mică de recădere pe grea renală<sup>4</sup>). Mortalitatea pacienților cu SHUa este de aproximativ 2 - 4% în rândul populației adulte și de 8 - 14% în rândul populației pediatrice.

Utilizarea inhibitorilor de complement a îmbunătățit semnificativ evoluția pacienților cu SHUa și astfel au devenit terapii standard pentru managementul acestor pacienți. Eculizumabul și ravulizumabul sunt aprobate de FDA (Food and Drug Administration) pentru tratamentul SHUa din 2011, respectiv din 2019. Eficiența și profilul de siguranță al eculizumabului au fost demonstrate în studii clinice atât la pacienți adulți, cât și la pacienți pediatrici cu SHUa. Însă, administrarea eculizumabului la intervale de 2 săptămâni a condus la necesitatea utilizării unui medicament cu frecvență de administrare mai redusă și cu eficiență și tolerabilitate similare. Ravulizumabul, un inhibitor de complement de nouă generație, a fost conceput prin modificarea structurală a eculizumabului la nivelul a 4 aminoacizi, ceea ce a permis reciclarea medicamentului la nivelul compartimentului vascular și creșterea timpului său de înjumătățire de 4 ori față de eculizumab.

Astfel, ravulizumabul a dobândit avantajul reducerii frecvențelor de administrare.

Eficacitatea și tolerabilitatea Ravulizumabului a fost evaluată în 2 studii clinice, unul adresat populației adulte și unul populației pediatrice. Studiul efectuat pe populația adultă a fost un studiu clinic de fază 3, multicentric, cu un singur braț terapeutic ce a inclus 56 de pacienți cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori ai complementului. Perioada inițială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 4.5 ani. La inițierea tratamentului 93% dintre pacienți aveau afectare extrarenală, 71.4% se aflau în stadiul 5 al bolii cronice de rinichi, 51.8% erau în dializă și 14% aveau istoric de transplant renal. Tratamentul cu ravulizumab a determinat inhibarea imediată, completă și susținută a C5 la toți pacienții. Răspunsul complet al MAT în perioada inițială de tratament a fost de 53.6% și a crescut la 60.7% în perioada de extensie a studiului. Acest răspuns a fost obținut într-o perioadă mediană de timp de 86 de zile (7- 169).

Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului și scăderea valorii serice a creatininei cu  $\geq 25\%$  au fost observată la 83.9%, 76.8% și respectiv 58.9% dintre pacienți. Îmbunătățirea ratei de filtrare glomerulară (categoriei BCR) a fost observată la 68.1% dintre pacienți, iar 58.6% dintre pacienții aflați pe dializă la începerea tratamentului nu au mai necesitat această procedură după 183 de tratament cu ravulizumab. În ceea ce privește profilul de siguranță, nu au fost raportate reacții adverse neașteptate. Toți pacienții au experimentat cel puțin o reacție adversă, 34.5% reacții adverse asociate tratamentului și 51.7% reacții adverse importante. Nu a fost raportată nicio infecție meningococică, iar rata de deces observată a fost de 6.9%<sup>8</sup>). Studiul efectuat pe populația pediatrică a fost un studiu clinic de fază 3, multicentric, cu un singur braț terapeutic ce a inclus 18 pacienți cu vârsta  $<18$  ani, care nu au primit anterior tratament cu inhibitori ai complementului. Perioada inițială de tratament a fost de 26 săptămâni, iar perioada de extensie a fost până la 50 de săptămâni.

La inițierea tratamentului 72.2% dintre pacienți aveau afectare extrarenală, 38.9% aveau necesar de terapie intensivă, iar rata de filtrare glomerulară era 22 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. După 26 de săptămâni de tratament răspunsul complet privind MAT a fost observat la 77.8% dintre pacienți,

iar după 50 de săptămâni 94.4%. Normalizarea valorilor trombocitelor, a LDH-ului și scăderea valorii serice a creatininei cu  $\geq 25\%$  au fost observate la 94.4%, 88.9% și respectiv 83.3% dintre pacienți. A fost observată o îmbunătățire semnificativă a ratei de filtrare glomerulară la 26 de săptămâni ( $80 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) și 50 de săptămâni ( $94 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ). Nu au fost raportate reacții adverse neașteptate, decese sau infecții meningococice<sup>9</sup>).

## **I. Indicația terapeutică**

Ravulizumab este indicat în tratamentul pacienților cu diagnostic de SHUa, cu greutate corporală  $\geq 10 \text{ kg}$ , care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la acesta.

## **II. Criterii de eligibilitate pentru tratament**

### **1. Criterii de includere**

- Pacienți cu microangiopatie trombotică (MAT) mediată de defecte ale cascadei complementului dovedită prin:
    - Anemie hemolitică microangiopatică (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH, prezența reticulocitozei și a schistocitelor pe frotiul sangvin periferic). De menționat 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, oculară<sup>3</sup> (asocierea nu este obligatorie).
    - Excluderea altor cauze de microangiopatie trombotică (**Figura 1**)
      - o Dozarea activității proteazei ADAMTS13
      - o Excluderea cauzelor infecțioase (SHU secundar infecției 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 și C4)
      - o Teste funcționale (CH50 și AP50)
      - o Cuantificarea produșilor 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; mutații vor fi identificate la 60-70% dintre pacienți).
  - Pacienți care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la acesta.
- Inițierea tratamentului cu Ravulizumab nu trebuie să fie condiționată de rezultatele acestor teste (cu excepția C3 și C4, multe sunt greu accesibile, cu rezultat disponibil după perioade lungi de timp).

**Diagnosticul de MAT**

- ↓ Hb, trombocitelor
- IRA
- ↓ haptoglobinei
- ↑ LDH
- reticulocitoză
- confirmarea naturii microangiopatice a hemolizei (schistocite pe frotiul sangvin periferic)

**Diagnostic diferențial cu CID**

teste de coagulare anormale

**Determinarea de urgență a activității proteazei ADAMTS13**

**PTT**  
ADAMTS13 < 10%

**PTT**  
Continuă PE ± imunosupresie

**SHU-STEAC**  
Determinarea toxinei Shiga: coprocultură, serologie, PCR.  
Tratament conservator

**SHU mediat de complement**  
**Trigger: infecție, sarcină**  
**Teste de identificare a anomaliei din cascada complementului**  
**Ecuzimab**

**SHU mediat de alte infecții (Strept. Pn, HIV)**  
Culturi, Serologie, Viremie, limfocite CD4+  
Tratament suportiv + al infecției  
De luat în considerare infecția ca trigger pentru un SHU mediat de complement

**SHU**  
ADAMTS13 > 10%

**SHU medicamentos**  
Identificarea medicamentului  
Tratament conservator + oprirea medicamentului  
Caz particular: MAT în context de neoplazie (secundar malignității vs. chimioterapiei)

**MAT-boli autoimune/boli glomerulare**  
Serologie pentru LES, sindrom antifosfolipidic, CRS  
Confirmarea glomerulopatiei prin biopsie renală  
Tratament al bolii de bază

**Figura 1. Algoritmul de diagnostic și management al unui pacient cu tablou clinic de microangiopatie trombotică.**

Algoritm adaptat după Brocklebank et al<sup>3</sup>) și 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 substituție a funcției renale; PTT, purpura trombotică trombocitopenică; SHU, sindrom hemolitic uremic; PE, plasmafereză; STEC, Shiga-toxin E.Coli; HIV, virusul imunodeficienței umane; LES, lupus eritematos sistemic; CRS, criză renală sclerodermică.

Tratamentul este recomandat să fie inițiat cât mai precoce (<24 - 48 ore) pentru remiterea fenomenelor de microangiopatie trombotică și prevenirea recăderilor pe termen lung. Tratamentul suport este esențial în managementul oricărei microangiopatii trombotice (reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii de masă eritrocitară, terapie de suplere a funcției renale, evitarea administrării de masă trombocitară). În populația pediatrică, se recomandă inițierea de primă intenție a tratamentului cu inhibitori C5 de tipul ravulizumab. La adult, se recomandă terapie inițială cu plasmă pentru o durată maximă de 5 zile, în scopul efectuării screening-ului pentru purpura trombotică trombocitopenică și excluderea cauzelor secundare de microangiopatie trombotică (Figura 1).

**Tabel 2. Screening-ul pentru formele de SHU asociat defectului căii alterne a complementului**

| <b>Tipul de investigație</b>                                                                              |                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Teste funcționale</b>                                                                                  | Complementul hemolitic total (CH50), activitatea hemolitică a căii alterne a complementului (AP50), evaluarea activității factorului H |
| <b>Cuantificarea calitativă și cantitativă a componentelor complementului și a proteinelor reglatoare</b> | Nivelul seric al C3 și C4<br>Determinarea nivelului seric al factorului H, I, B, properdinei, MCP                                      |
| <b>Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului</b>                                            | Determinarea nivelului seric al C3d, Bb și al complexului de atac al membranei solubil (sMAC)                                          |
| <b>Determinarea autoanticorpilor</b>                                                                      | Anticorpi anti-factor H și anti-factor I                                                                                               |
| <b>Teste genetice</b>                                                                                     | Mutații 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.



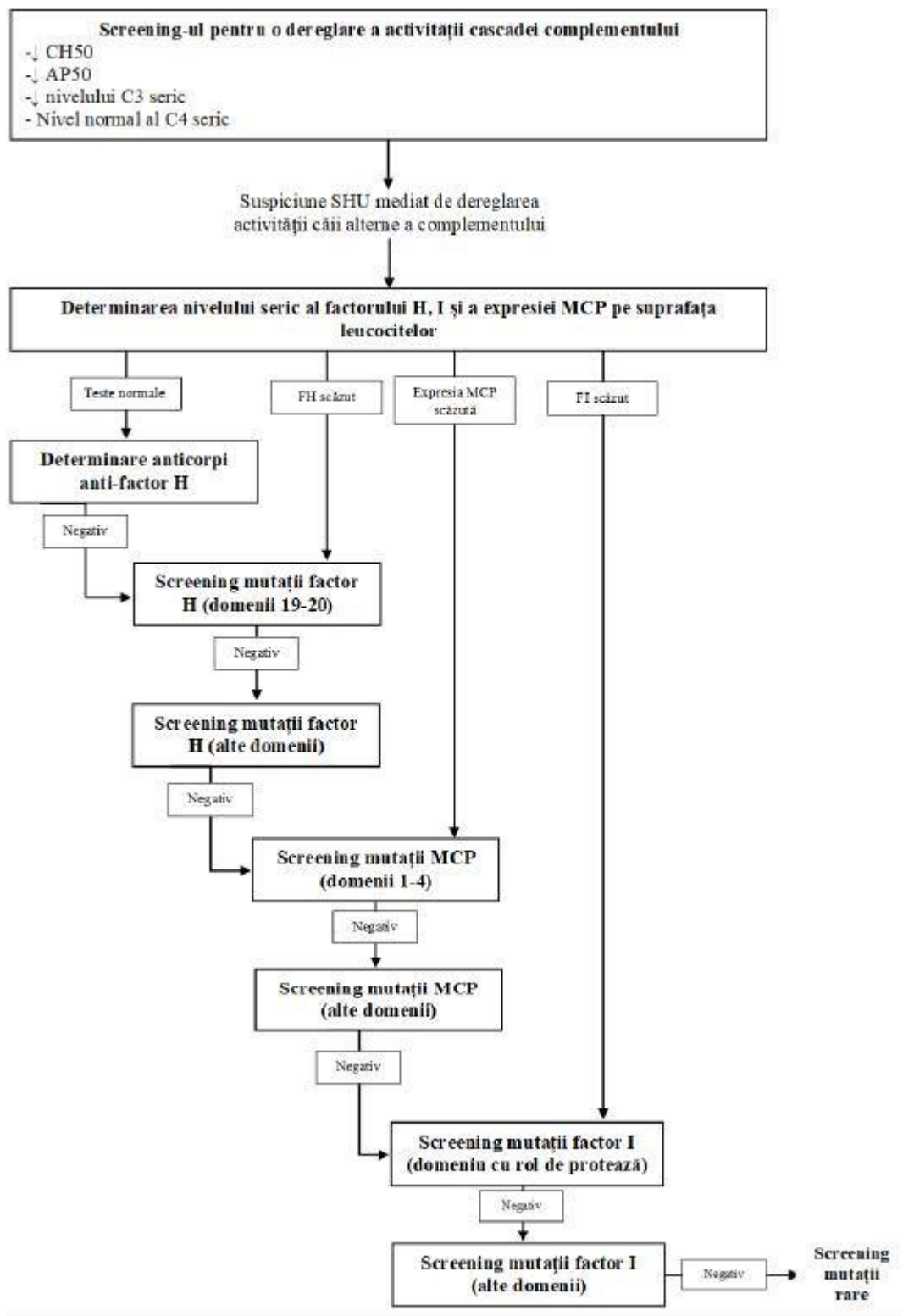


**Figura 2. Algoritm de screening al anomaliilor genetice la un pacient cu SHU mediat de dereglarea activității sistemului complement.** Evaluarea paraclinică a activității cascadei complementului la un pacient cu SHU începe prin teste funcționale (CH50, AP50) și cantitative

(C3, C4). Evidențierea unei hiperactivări a căii alterne trebuie urmată de teste genetice pentru a identifica anomalia/anomaliile genetice patogene. Screening-ul secvențial în funcție de frecvența mutațiilor genetice optimizează raportul cost-eficiență în ceea ce privește 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 secundară (cauze medicamentoase, boli autoimune/neoplazii, transplant medular, sepsis)

## **III. Tratament**

### **- Obiectivele tratamentului**

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Normalizarea funcției renale și ameliorarea manifestărilor extrarenale
- Prevenirea necesității terapiei cu plasmă (PE/PPI).
- Prevenirea recăderilor
- Prevenirea complicațiilor infecțioase

### **Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare**

#### **Mecanism de acțiune**

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) și C5b (subunitatea inițiatoare a complexului de atac membranar) și previne formarea complexului de atac membranar (C5b-9). Ravulizumab conservă componentele progenitoare ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și pentru clearance-ul complexelor imune.

#### **Compoziția cantitativă și calitativă**

Formula de ravulizumab este produsă din cultură celulară obținută din ovar de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie cu ADN recombinant. Acesta se regăsește sub formă de concentrat de soluție perfuzabilă, în 2 cantități:

- Flacon de 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 3 ml conține ravulizumab 300 mg (100 mg/ml). După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.
- Flacon de 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 11 ml conține ravulizumab 1100 mg (100 mg/ml). După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.

#### **Forma farmaceutică**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

- Flacoane de 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă. Soluție transparentă, limpede până la ușor gălbuie, cu pH 7,4.

#### **Doze și modalitate de administrare**

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 3.

Ravulizumab sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml trebuie diluat în ser fiziologic 0.9% până la o concentrație finală de 50 mg/ml. În urma diluției, trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 3 și 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. Pacienți care nu au primit anterior tratament cu eculizumab**

Doza de încărcare: doză unică administrată conform statutului de adult sau copil/adolescent și a greutății corporale

Dozele de menținere: prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare și ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de adult sau copil/adolescent și a greutății corporale

**b. Pacienți care necesită conversia de pe eculizumab pe ravulizumab**

Doza de încărcare: doză unică administrată la 2 săptămâni de la ultima perfuzie cu Eculizumab, conform statutului de copil/adolescent și a greutății corporale

Dozele de menținere: prima doză de menținere se administrează la 2 săptămâni după doza de încărcare și ulterior la intervale de 8 săptămâni, conform statutului de copil/adolescent și a greutății corporale

NB: La pacienții pediatrici cu greutate  $\geq 10$  kg dar  $< 20$  kg prima doză de menținere se administrează tot la 2 săptămâni după doza de încărcare, însă ulterior dozele de menținere e vor administra la intervale de 4 săptămâni;

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu  $\pm 7$  zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

**Tabelul 3. Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală  $\geq 40$  kg**

| Interval greutate corporală (kg) | Doză de încărcare (mg) | Doză de menținere (mg)*) | Interval administrare doze menținere (săptămâni) |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|
| $\geq 40$ până la $< 60$         | 2400                   | 3000                     | 8                                                |
| $\geq 60$ până la $< 100$        | 2700                   | 3300                     | 8                                                |
| $\geq 100$                       | 3000                   | 3600                     | 8                                                |

\*) Prima doză de menținere 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 funcție de greutate, la copii și adolescenți cu greutate corporală  $\geq 10$  kg și  $< 40$  kg**

| Interval greutate corporală (kg) | Doză de încărcare (mg) | Doză de menținere (mg)*) | Interval administrare doze menținere (săptămâni) |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|
|----------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|

|                     |      |      |   |
|---------------------|------|------|---|
| ≥ 10 până la < 20   | 600  | 600  | 4 |
| ≥ 20 până la < 30   | 900  | 2100 | 8 |
| ≥ 30 până la < 40kg | 1200 | 2700 | 8 |

\*) Prima doză de menținere 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 intervenții 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 ședințe de plasmafereză                                | În decurs de 4 h de la terminarea unui ciclu de Ig I.V.          |

Recomandări privind profilaxia recurenței SHUa post-transplant renal

- Se recomandă amânarea transplantului renal timp de cel puțin 6 luni după inițierea dializei, datorită șansei de recuperare a funcției renale în primele luni de la începerea tratamentului cu ravulizumab.
- Se recomandă efectuarea transplantului renal după remiterea fenomenelor de renale/extrarenale de MAT.
- Indicația de utilizare a tratamentului cu ravulizumab la pacienții transplantați renal se evaluează în funcție 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 evoluție favorabilă

**Tabel 6. Profilaxia recăderii SHUa pe grefa renală**

| Riscul de recădere                                                                 | Strategia de prevenție                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risc crescut (50 - 100%) (Tabel 1 și 2, Figura 2)<br>• Istoric de recădere precoce | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia cu ravulizumab este indicată</li> <li>• Profilaxia este indicată din momentul efectuării</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prezența unei mutații patogenice</li> <li>• Prezența unei mutații de tip "gain-of-function"</li> </ul>                                                                                                                                                           | transplantului renal                                                                        |
| Risc moderat <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienți fără mutație identificată</li> <li>• Pacienți cu mutații cu semnificație patogenică incertă</li> <li>• Prezența unei mutații izolate a factorului I</li> <li>• Prezența unui titru persistent scăzut de anticorpi anti-factor H</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia cu ravulizumab este indicată</li> </ul> |
| Risc scăzut <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutație izolată a MCP</li> <li>• Istoric de titru pozitiv de anticorpi anti-factor H, dar titru negativ la ultima evaluare</li> </ul>                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fără profilaxie</li> </ul>                         |

#### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.

- Tratamentul cu ravulizumab nu trebuie inițiat la pacienții:

- cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*.
- nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care li se

administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru monitorizare

##### Măsuri adjuvante

##### Vaccinare anti-meningococică și antibiopprofilaxie

Se recomandă profilaxia meningitei meningococice înaintea administrării tratamentului cu ravulizumab prin vaccinare pentru tulpinile A, B, C, W, Y:

- Pacienții trebuie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab;

- Dacă vaccinarea se produce cu mai puțin de 2 săptămâni înaintea administrării primei doze de ravulizumab, se recomandă profilaxia antibiotică în paralel. Se vor utiliza antibiotice cu activitate anti-meningococică;

- În anumite situații, 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, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, pot prezenta semne și simptome de activitate crescută a bolii subiacente, cum sunt hemoliza (HPN), microangiopatie trombotică (SHUa), de aceea aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista aceste manifestări după vaccinarea recomandată.

La copii este recomandată și vaccinarea pentru pneumococ și *Haemophilus Influenzae*.

#### VI. Monitorizarea tratamentului

##### Tabel 7. Monitorizare

| Evaluare | Obiective, criterii și mijloace | Periodicitatea, recomandări                                |
|----------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Generală | Date demografice                | Inițial                                                    |
|          | Examen clinic complet           | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | Monitorizarea eventualelor semne și simptome de MAT (tensiune arterială, peteșii, icter, fatigabilitate, oligurie, bandeletă urinară pentru monitorizarea proteinuriei și hematuriei), monitorizarea evenimentelor infecțioase | Permanent la domiciliu                                                              |
|                                                                                      | Educarea pacienților pentru monitorizarea strictă a oricăror semne/simptome de meningită meningococică                                                                                                                         | Permanent                                                                           |
| <b>Renală</b>                                                                        | Funcție renală (uree, creatinină serică, acid uric, rata filtrării glomerulare)                                                                                                                                                | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului                          |
|                                                                                      | Proteinurie/24 ore, hematurie                                                                                                                                                                                                  |                                                                                     |
|                                                                                      | Tensiune arterială                                                                                                                                                                                                             |                                                                                     |
|                                                                                      | Diureza                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                     |
| <b>Hematologică</b>                                                                  | Trombocite                                                                                                                                                                                                                     | Inițial, ulterior la fiecare administrare a medicamentului                          |
|                                                                                      | Hemoglobină                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                     |
|                                                                                      | Lactat dehidrogenaza                                                                                                                                                                                                           |                                                                                     |
|                                                                                      | Haptoglobina serică                                                                                                                                                                                                            |                                                                                     |
|                                                                                      | Procentul de reticulocite                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |
|                                                                                      | Prezența/absența schizocitelor pe frotiul sangvin periferic                                                                                                                                                                    |                                                                                     |
| <b>Afectare extrarenală</b>                                                          | Monitorizarea manifestărilor extrarenale clinic și paraclinic adaptată în funcție de organul afectat                                                                                                                           | Permanent                                                                           |
| <b>Documentarea dereglării activității cascadei complementului (conform tabel 2)</b> | C3 și C4 seric                                                                                                                                                                                                                 | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Determinarea cantitativă a factorul H,I, B, properdinei, MCP                                                                                                                                                                   | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Determinarea activității cascadei complementului prin CH50 și AP50                                                                                                                                                             | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Evaluarea prezenței autoanticorpilor anti-factor H și I                                                                                                                                                                        | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Cuantificarea produșilor de degradare ai complementului (C3d, Bb și complexul de atac membranar sC5b-9)                                                                                                                        | Inițial                                                                             |
|                                                                                      | Teste genetice                                                                                                                                                                                                                 | Inițial                                                                             |
| <b>Monitorizarea eficacității terapiei cu ravulizumab</b>                            | CH50 (țintă: <10%)                                                                                                                                                                                                             | Inițial, lunar                                                                      |
|                                                                                      | AP50 (țintă: <10%)                                                                                                                                                                                                             | Inițial, lunar                                                                      |
|                                                                                      | Teste alternative (C3d, C3, C5, C5a, sC5b-9, testul de activare a complementului pe suprafața endoteliului)                                                                                                                    | În funcție de disponibilitatea fiecărui centru în parte (teste în curs de validare) |

|  |                                                                                                             |                |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|  | Indicatori hematologici de MAT<br>(trombocite, hemoglobină, LDH,<br>haptoglobină, reticulocite, schizocite) | Inițial, lunar |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|

## VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

### Indicații de întrerupere a tratamentului

Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament, tipul mutației și în absența oricăror manifestări clinice sau paraclinice ale microangiopatiei trombotice:

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase);
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Dacă se decide oprirea medicamentului pacienții trebuie să fie monitorizați atent clinic și paraclinic timp de cel puțin 16 săptămâni pentru elemente sugestive de recădere a bolii.
  - Clinic: afectare neurologică, convulsii, angină, tromboză sau creșterea tensiunii arteriale
  - Paraclinic, prezența concomitentă a cel puțin 2 din următoarele: scăderea numărului de trombocite cu  $\geq 25\%$  din valoarea inițială sau din valoarea maximă atinsă în timpul tratamentului, creșterea creatininei cu  $\geq 25\%$  din valoarea inițială sau valoarea nadir din timpul tratamentului, creșterea LDH-ului cu  $\geq 25\%$  din valoarea inițială 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.

### Reacții adverse ale tratamentului cu Ravulizumab

Reacțiile adverse asociate administrării de ravulizumab observate în studiile clinice și cele din experiența de după punerea pe piață a medicamentului sunt menționate în Tabelul 8.

**Tabelul 8. Reacții adverse asociate administrării de ravulizumab**

|                                                          | Foarte frecvente<br>( $\geq 1/10$ ) | Frecvente<br>( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )       | Mai puțin frecvente<br>( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ ) |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Fatigabilitate                      | Astenie, febră, status pseudogripal             | Frisoane                                              |
| Complicații legate de administrare                       | -                                   | Reacție asociată perfuziei                      | -                                                     |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | -                                   | Urticarie, prurit, erupție cutanată tranzitorie | -                                                     |
| Tulburări musculo-scheletale și ale țesutului conjunctiv | -                                   | Artralгии, mialгии, spasme musculare            | -                                                     |
| Tulburări ale sistemului imun                            | -                                   | -                                               | Hipersensibilitate, anafilaxie                        |
| Tulburări gastro-intestinale                             | Diaree, greață                      | Vărsături, dureri abdominale, dispepsie         | -                                                     |
| Tulburări ale sistemului                                 | Cefalee                             | Amețeală                                        | -                                                     |

|          |                                          |   |                                             |
|----------|------------------------------------------|---|---------------------------------------------|
| nervos   |                                          |   |                                             |
| Infecții | Infecție a tractului respirator superior | - | Infecție meningococică, infecție gonococică |

### VIII. Prescriptori

Medici din specialitățile nefrologie, nefrologie pediatrică, pediatrie, terapie intensivă, hematologie și hemato-oncologie pediatrică **din unitățile sanitare prin care se derulează programul.**

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 360 cod (L04AA43-HPN): DCI RAVULIZUMABUM<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> 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, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ și complicații trombotice. HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Ravulizumabul este un anticorp monoclonal umanizat, de tipul IgG2/4κ ( t -MAB), ce conține o regiune de complementaritate murină inclusă într-un cadru format din lanțuri grele și ușoare umane. Ravulizumabul este un inhibitor al cascadei complementului prin legarea cu o afinitate crescută pentru proteina C5, blocarea clivării acesteia în C5a și C5b și prevenirea formării complexului de atac al membranei ( MAC).

#### I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult, cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni

#### II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

##### 1. Criterii de includere

RAVULIZUMAB este indicat pentru tratarea adulților cu Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

Nu se indica tratamentul cu ravulizumab pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

Pacienții cu indicație de tratament sunt definiți ca adulți, copii și adolescenți 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 (creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, scăderea hemoglobinei, scăderea haptoglobinei, prezența reticulocitozei) cu evidențierea a cel puțin unuia din următoarele criterii:

- Anemie hemolitică semnificativă cu sau fără dependență sau istoric de transfuzii



- Tromboză venoasă sau arterială
- Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
- Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
- Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee.

b) Prezența clonei majore leucocitare HPN  $\geq 10\%$  identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritrocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite) cu recomandarea de gate conform ghidurilor.

c) Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.

## **2. Criterii de excludere/contraindicații :**

- Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ și/sau istoric de transfuzii
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere)
- Hipersensibilitate la ravulizumab, proteine murinice sau la oricare dintre excipienții produsului.
- Refuzul vaccinării împotriva *Neisseria meningitidis*
- Tratamentul cu Ravulizumab nu trebuie inițiat la pacienții:
  - cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*.
  - nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția 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 inițierea tratamentului consimțământul informat al pacientului (anexa nr 1) este obligatoriu.

## **Doze și Mod de administrare.**

### **Doze**

Ravulizumab trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii. La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de 0,2  $\mu\text{m}$  și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Ravulizumab 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ravulizumab 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1. Pentru pacienții adulți (vârsta  $\geq 18$  ani),

dozele de întreținere 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  $\pm 7$  zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

**Tabelul 1:** Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg Interval greutate corporală (kg)

| Interval greutate corporală (kg) | Doză de încărcare (mg) | Doză de întreținere (mg)* | Interval de dozare         |
|----------------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------------|
| $\geq 40$ până la $< 60$         | 2400                   | 3000                      | La interval de 8 săptămâni |
| $\geq 60$ până la $< 100$        | 2700                   | 3300                      | La interval de 8 săptămâni |
| $\geq 100$                       | 3000                   | 3600                      | La interval de 8 săptămâni |

\*) Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Instrucțiunile privind începerea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament cu inhibitor al complementului sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2:** Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

| Grupă de pacienți                                              | Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate | Timul până la prima doză de întreținere 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) și imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) scade concentrațiile 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 recentă (mg) | Doza suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții SP sau PF | Doza suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig i.v. |
|--------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| $\geq 40$ până la $< 60$             | 2400                                     | 1200                                                          | 600                                                              |
|                                      | 3000                                     | 1500                                                          |                                                                  |
| $\geq 60$ 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 intervenție 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 soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație 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 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 4 de mai jos).

**Tabelul 4:** Rata de administrare a dozei în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

| Interval de greutate corporală (kg) <sup>a)</sup> | Doza de încărcare (mg) | Durata minimă a perfuziei minute (ore) | Doza de întreținere (mg) | Durata minimă a perfuziei minute (ore) |
|---------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| ≥ 10 până la < 20 <sup>b)</sup>                   | 600                    | 45 (0,8)                               | 600                      | 45 (0,8)                               |
| ≥ 20 până la < 30 <sup>b)</sup>                   | 900                    | 35 (0,6)                               | 2100                     | 75 (1,3)                               |
| ≥ 30 până la < 40 <sup>b)</sup>                   | 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)                               |

<sup>a)</sup> Greutatea corporală la momentul tratamentului

<sup>b)</sup> Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

HPN este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care încetarea tratamentului cu ravulizumab este indicată clinic.

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauțiilor speciale pentru tratamentul pacienților vârstnici - deși experiența privind utilizarea ravulizumab la pacienții vârstnici cu HPN în studiile clinice este limitată.

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală

##### Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### Infecție meningococică gravă

Din cauza mecanismului său de acțiune, utilizarea ravulizumabului crește susceptibilitatea pacientului la infecție meningococică/sepsis cu meningococ (*Neisseria meningitidis*). Poate să apară boală meningococică cauzată de orice serogrup. Pentru a reduce acest risc de infecție, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a terapiei cu ravulizumab depășește riscul de dezvoltare a unei infecții meningococice. Pacienții 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 și B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecțiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienții trebuie vaccinați sau revaccinați conform ghidurilor naționale actuale privind vaccinarea. Dacă un pacient trece de la tratamentul cu ecilizumab, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este la zi, conform ghidurilor naționale privind vaccinarea.

Vaccinarea poate să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției 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 infecții meningococice/sepsis meningococic la pacienții tratați cu ravulizumab și la pacienții tratați cu alți inhibitori ai complementului terminal. Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne precoce ale infecției meningococice și sepsisului cu meningococ, evaluați imediat ce infecția este suspectată și tratați cu antibiotice adecvate. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru solicitarea imediată a asistenței medicale. Medicii trebuie să furnizeze pacienților o broșură de informare a pacientului și un card pentru pacient.

#### Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, este recomandat ca pacienții să înceapă imunizările în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. Ca rezultat, pacienții cu boli mediate de complement pot manifesta o accentuare a semnelor și simptomelor bolii de fond. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru simptome ale bolii după vaccinarea recomandată.

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor cu *Haemophilus influenzae* și pneumococi și trebuie să respecte strict recomandările naționale privind vaccinarea pentru această grupă de vârstă.

#### Alte infecții sistemice

Tratamentul cu ravulizumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active.

Ravulizumabul blochează activarea complementului terminal; prin urmare, pacienții pot avea o susceptibilitate crescută la infecții cauzate de specia *Neisseria* și de bacteriile încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specia *Neisseria* (exceptând *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Pacienților trebuie să le fie furnizate informațiile din Prospect pentru a le spori gradul de conștientizare privind posibilele infecții grave și semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții cu privire la prevenirea gonoreei.

#### Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și 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 funcției de reproducere.

Au fost desfășurate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci, utilizând molecula surogat murină BB5.1, care au evaluat efectul blocadei C5 asupra aparatului reproducător.

În aceste studii nu au fost identificate toxicități asupra funcției de reproducere specifice în asociere cu nicio substanță testată. Este cunoscut faptul că IgG umane traversează bariera placentară umană și, astfel, este posibil ca ravulizumab să cauzeze inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere.

La femeile gravide, utilizarea ravulizumabului poate fi luată în considerare după evaluarea riscurilor și beneficiilor.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină BB5.1 nu au identificat nicio reacție adversă pentru pui, ca urmare a consumării laptelui provenit de la femelele tratate.

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și 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 funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină (BB5.1) nu au identificat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor sau masculilor tratați.

### **V. Monitorizarea tratamentului**

Se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu Ravulizumab. Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). În cazul unei doze omise, reluați programul regulat cât mai curând posibil. Programul de dozare poate varia ocazional cu  $\pm 7$  zile față de ziua programată pentru infuzie (cu excepția primei doze de întreținere a Ravulizumab), dar doza ulterioară ar trebui administrată conform programului original.

Înainte de inițierea tratamentului necesita screening viral pt VHB, VHC, HIV

Înainte de fiecare administrare a tratamentului este necesară evaluarea hemoleucogramei serice, nivelul Reticulocitelor, CRP, LDH, haptoglobina serică, Test Coombs direct și indirect, funcția hepatică, funcția renală, bilirubina Totală și bilirubina indirectă.

### **VI. Indicații de întrerupere a tratamentului**

PNH este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu Ravulizumab pe parcursul vieții pacientului. Dacă pacienții cu PNH trebuie să întrerupă tratamentul cu Ravulizumab, aceștia ar trebui să fie monitorizați atent pentru semne și simptome de hemoliză, identificate prin creșterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăți de respirație (dispnee),

evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Monitorizați orice pacient care trebuie să întrerupă Ravulizumab timp de cel puțin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza și alte reacții. Dacă apar semne și simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luați în considerare reluarea tratamentului cu Ravulizumab.

- Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
- Reacții adverse severe la medicament (complicații infecțioase)
- Comorbidități amenințătoare de viață, cu prognostic rezervat;
- Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
- Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia
- Deși nu există criterii clare de oprire a tratamentului cu ravulizumab, indicația poate fi personalizată în cazul fiecărui pacient în funcție de riscul de recădere, numărul de recăderi anterioare, răspunsul la tratament.

Atenționări legate de întreruperea tratamentului:

- Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Ravulizumab, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și 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 absența diluției 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 creștere de 50% a creatininei; sau tromboză.

- Pacienții care întrerup tratamentul cu Ravulizumab trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.

- În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu Ravulizumab, 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 și pediatrie.

### **Anexa Nr. 1**

## **CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (RAVULIZUMAB)**

### **INTRODUCERE**

Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN).

Documentul oferă informații despre Ravulizumab, cum va fi administrat și informații importante de siguranță pe care trebuie cunoscute.

### **CE ESTE RAVULIZUMAB?**

Ravulizumab este un medicament folosit pentru a trata pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imun al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul este o substanță care în sânge pot lega ținte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricați pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpul uman. Monoclonal

înseamnă că toată medicația provine dintr-o singură clonă de anticorp și toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimuna, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiente de organ și complicații trombotice. Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineata, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care crează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Ravulizumab este un anticorp care leagă una din părțile sistemului complementului și o face inactivă.

Așadar Ravulizumab previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici și formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia și distrugerea de organe în cadrul acestei afecțiuni. Cum HPN este o boală cronică, Ravulizumab este prevăzut ca tratament pentru termen-lung.

### **Întrebări frecvente**

#### **Care sunt datele de siguranță referitoare la Ravulizumab?**

#### **INFORMAȚII DE SIGURANȚĂ IMPORTANTE**

Cum Ravulizumab blochează o parte a sistemului imun, crește riscul infecției cu un tip de bacterie, numită *Neisseria meningitidis*. Aceasta poate cauza meningită care este o inflamare puternică a creierului sau infecție severă a sângelui. Aceste infecții necesită îngrijire de specialitate urgentă, deoarece poate fi rapid fatală sau amenințătoare de viața sau pot fi urmate de dizabilități majore.

Este important să înțelegeți măsurile de precauție care trebuie luate pentru a reduce riscul acestor infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunteți îngrijorați că ați putea avea această infecție (vezi mai jos).

Înainte de a începe tratamentul cu Ravulizumab trebuie să fiți vaccinați împotriva infecției meningococice sau să fiți pe tratament profilactic antibiotic. În unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lungă durată pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*, până când vaccinul va avea timp să își facă efectul.

Medicul dumneavoastră curant sau asistenta vor avea grija să primiți vaccinarea anti-meningococică cu cel puțin 2 săptămâni înaintea primei administrări intravenoase, sau dacă nu e posibil, veți primi un antibiotic pentru cel puțin 2 săptămâni, pentru a reduce riscul infecției pe durata tratamentului.

#### **Care sunt simptomele care ar trebui să mă alerteze în timpul tratamentului?**

Vaccinarea reduce riscul de a dezvolta infecția, dar nu elimină riscul complet.

Va trebui să fiți conștienți de semnele și simptomele infecției și să informați imediat medicul dumneavoastră curant, dacă aveți una din următoarele simptome: dureri de cap cu greutate și vărsături, dureri de cap cu gât sau ceafă înțepenită, febră, erupție, confuzie, dureri musculare severe combinate cu simptome de gripă.

Dacă nu puteți contacta medicul dumneavoastră, mergeți la departamentul de Urgențe și descrieți situația medicală și terapia primită.

**Care sunt pașii pe care ar trebui să-I urmez înainte de a începe tratamentul?**

Înainte începerii tratamentului cu Ravulizumab, medicul curant va discuta importanța următoarelor aspecte:

- a. Primirea vaccinului împotriva meningitei pentru a reduce riscul infecției cu bacteria *Neisseria meningitidis*
- b. Înțelegerea simptomelor asociate acestei infecții și ceea ce trebuie făcut dacă sunt prezente simptome
- c. Continuarea și întreruperea tratamentului cu Ravulizumab trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant

În plus, veți fi monitorizați cu grijă, pentru depistarea infecției meningococice și a altor infecții, pe durata tratamentului.

**Cum încep terapia cu Ravulizumab?**

Ravulizumab trebuie prescris de către un medic.

Veți primi un pachet de început care conține:

- a. Cardul de siguranță al pacientului: este foarte importantă identificarea rapidă și tratarea anumitor tipuri de infecție la pacienții care primesc Ravulizumab; așadar veți primi un Card de siguranță care conține simptomele specifice pe care dumneavoastră trebuie întotdeauna să le urmăriți. Purtați cu dumneavoastră întotdeauna acest card și arătați-l oricărui reprezentant al sistemului medical.

- b. Broșura 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 și 75 minute. Trebuie preparată și administrată de către medic sau altă persoană calificată (asistentă medicală) în domeniul sănătății. Așa cum se întâmplă cu toate medicamentele administrate intravenos, Ravulizumab poate cauza reacții adverse imediate sau întârziate. Vă rugăm, contactați medicul dacă aceasta se întâmplă.

Medicul sau asistenta vor avea grijă să primiți vaccinul împotriva infecției meningococice cu 2 săptămâni înaintea primei administrări și în unele cazuri administrarea unui antibiotic specific pentru a reduce riscul infecției cu *Neisseria meningitidis*.

După fiecare injectare veți fi monitorizați pentru o oră. Veți observa cu atenție instrucțiunile date de medicul dumneavoastră.

**Care sunt dozele de Ravulizumab folosite?**

Este foarte important să nu lipsiți sau amânați oricare dintre programările de administrare a tratamentului, în vederea continuării blocării eficiente a activării complementului și a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sânge mici și formării cheagurilor de sânge.

**Cât timp trebuie să iau Ravulizumab?**

Deoarece HPN este o boală cronică Ravulizumab este prevăzut ca un tratament de durată.

Pacienții care au început tratamentul cu Ravulizumab trebuie să continue să primească această terapie, chiar dacă se simt mai bine.

Întreruperea sau încheierea tratamentului cu Ravulizumab poate cauza revenirea simptomelor HPN, după oprirea tratamentului cu Ravulizumab.

Toți pacienții care au întrerupt tratamentul cu Ravulizumab au prezentat revenirea semnelor și simptomelor HPN. Nu trebuie să întrerupeți tratamentul cu Ravulizumab fără să discutați aceasta cu medicul dumneavoastră.



Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului. Pentru pacienții adulți (vârsta  $\geq 18$  ani), dozele de întreținere 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  $\pm 7$  zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Dacă plănuți să opriți tratamentul cu Ravulizuamb, înainte trebuie să vorbiți cu medicul dumneavoastră despre posibilele efecte secundare și 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 creștere semnificativă a distrugerii celulelor roșii, sau o creștere a nivelului seric de creatinină (afectare renală acută)
- Dureri de piept sau angină, scurtarea respirației

**Sunt și alte considerații pe care trebuie să le am în vedere cât primesc Ravulizumab?**

#### Riscurile infecțioase

Datorita modului în care Ravulizumab acționează în organismul dumneavoastră, acesta trebuie administrat cu precauție, dacă aveți o infecție sistemică

#### Reacții alergice

Ravulizumab conține o proteina care pot cauza reacții alergice la anumiți oameni. dacă prezentați semne și simptome după ce ați primit Ravulizumab, adresați-vă unui medic. Cu toate acestea, reacțiile alergice raportate au fost extrem de rare.

#### Alte medicații

Este important să înțelegeți că anumite medicamente pe care le primiți nu trebuie schimbate fără a vă consulta medicul. Vă rugăm, fiți siguri ca medicul dumneavoastră știe toate medicamentele pe care le luați.

#### Disfuncții Renale (rinichi) și Hepatice (ficat)

Dacă suferiți de insuficiență renală sau hepatică, vă rog să informați medicul înainte de tratament.

#### Sarcina

Spuneți medicului înainte începerii tratamentului cu Ravulizumab dacă sunteți însărcinată sau plănuți să rămâneți însărcinată. Ravulizumab străbate placenta și poate fi regăsit în sângele fătului sau nou-născutului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament

#### Alăptarea

Nu se cunoaște 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 primește și nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și timp de până la 8 luni după tratament.

#### Persoanele vârstnice

Nu exista date care să sugereze ca sunt necesare precauții speciale la persoanele vârstnice- deși experiența administrării de ravulizumab la aceasta grupa de vârstă este încă limitată.

## Efecte adverse

Ravulizumab este în general bine tolerat. Cele mai comune reacții adverse raportate în studiile clinice au fost: dureri de cap, amețea, greata, febra (pirexie) și infecții la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita. Durerile de cap frecvent sunt moderate și nu persista după faza inițială de administrare a medicamentului.

Subsemnatul ....., în calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat în secția ....., în urma parcurgerii acestor informații despre produs (DCI: Ravulizumab) precum și a informațiilor medicale oferite de medicul curant în Hemoglobinuria paroxistica nocturnă, declar pe propria răspundere că sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Menționez că mi s-au explicat și am înțeles riscurile evoluției în absența acestui tratament, precum și cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Ravulizumab.

Menționez, de asemenea, că mi s-a răspuns la toate întrebările legate de boala și de schema terapeutică și nu am neclarități.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizării împotriva infecției meningococice și sunt de acord cu procurarea și efectuarea acestuia în cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacient ..... Data .....

Semnătură pacient .....

Nume și prenume medic ..... Data .....

Semnătură medic .....

## Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 361 cod (S01LA04): DCI RANIBIZUMABUM<sup>\*)</sup>

<sup>\*)</sup> 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 acționează împotriva factorului A de creștere a endoteliului vascular uman (FECV-A). Acesta se leagă cu afinitate mare de izoformele FECV-A (de exemplu FECV110, FECV121 și FECV165), prevenind astfel legarea FECV-A de receptorii săi RFECV-1 și RFECV-2.

Legarea FECV-A de receptorii săi duce la proliferarea celulelor endoteliale și la neovascularizație, precum și la creșterea permeabilității vasculare, considerându-se că toți acești factori contribuie la afectarea vizuală cauzată de edemul macular diabetic.

### I. Indicații terapeutice

Ranibizumab este indicat la adulți pentru:

- Tratamentul afectării acuității vizuale determinate de edem macular diabetic (EMD)
- Tratamentul neovascularizației (forma umedă) din cadrul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV)

### II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

#### 1. Criterii de includere

- Pacienți adulți cu afectarea acuității vizuale determinate de edemul macular diabetic
- Pacienți adulți cu afectarea acuității vizuale determinate de neovascularizația maculară din DMLV

#### 2. Criterii de excludere

- Pacienți cu hipersensibilitate la unul din componenții medicamentului.
- Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

### **III. Tratament**

#### **1. Doze**

Ranibizumab trebuie administrat de un oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

Doza recomandată de la adulți, pentru ambele indicații, este de 0,5 mg administrată ca injecție unică intravitreană. Aceasta corespunde unui volum de injectare de 0,05 ml. Intervalul de timp dintre două doze injectate în același ochi trebuie să fie de minimum patru săptămâni.

#### **2. Mod de administrare**

Flacon de unică folosință, exclusiv pentru administrare intravitreană.

Deoarece volumul conținut de flacon (0,23 ml) este mai mare decât doza recomandată (0,05 ml pentru adulți), o parte din volumul conținut de flacon trebuie eliminată înainte de administrare.

Flaconul trebuie inspectat vizual înainte de administrare pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare.

**Procedura de injectare** trebuie să aibă loc în condiții aseptice, ceea ce presupune utilizarea unui dezinfectant chirurgical pentru mâini, utilizarea de mănuși sterile, a unui câmp steril și a unui blefarostat steril (sau un echivalent) și disponibilitatea de a efectua o paracenteză sterilă (dacă este cazul). Antecedentele medicale ale pacientului privind reacțiile de hipersensibilitate trebuie evaluate cu atenție înainte de efectuarea procedurii intravitroase.

Înainte de injectare trebuie să se administreze un anestezic adecvat și un bactericid topic cu spectru larg pentru a dezinfecta tegumentul periocular, suprafața pleoapelor și suprafața oculară, în conformitate cu practica locală.

La adulți, pentru injectare, acul trebuie introdus la 3,5-4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreană, evitându-se meridianul orizontal și ținând 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 adulți este început cu o injecție pe lună până când se atinge acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, și anume acuitatea vizuală a pacientului este stabilă și nu apar modificări ale altor semne și simptome ale bolii în timpul continuării tratamentului.

În continuare, intervalele de monitorizare și tratament trebuie stabilite de medic și trebuie să fie în funcție de evoluția bolii, conform evaluării parametrilor acuității vizuale și/sau anatomici. Dacă, în opinia medicului, parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea ranibizumab trebuie întreruptă.

Monitorizarea evoluției bolii poate include examinarea clinică, testarea funcțională sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică maculară sau angiografie cu fluoresceină).

Dacă pacienții sunt tratați conform schemei de tratament cu posibilitate de prelungire, odată ce este obținută acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de evoluție a bolii, intervalele de administrare a tratamentului pot fi prelungite treptat până când reapar semnele de evoluție 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 evoluția bolii, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în consecință.

Ranibizumab și fotocoagularea cu laser în cazul EMD

Există o oarecare experiență privind ranibizumab administrat concomitent cu fotocoagulare cu laser.

Atunci când se administrează în aceeași zi, ranibizumab trebuie administrat la cel puțin 30 minute după fotocoagulare cu laser. Ranibizumab poate fi administrat și pacienților cărora li s-a administrat anterior fotocoagulare cu laser.

#### **4. Ajustare doze**

- Vârstnici

• Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Există experiență limitată la pacienții cu EMD/DMLV, cu vârsta peste 75 ani.

- Insuficiență renală

• Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

- Insuficiență hepatică

• Ranibizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu sunt necesare precauții speciale la această grupă de pacienți.

#### **IV. Contraindicații**

- Pacienții cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.

- Pacienții cu inflamații intraoculare active severe.

#### **V. Reacții adverse**

Majoritatea reacțiilor adverse raportate după administrarea ranibizumab sunt legate de procedura de injectare intravitroasă ( a se consulta RCP produs)

#### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în registrul de la sala de operații sau sala de tratament unde s-a efectuat injectarea.

##### Reacții aferente injectării intravitreene

Injectările intravitreene, inclusiv cele cu ranibizumab, s-au asociat cu endoftalmită, inflamații intraoculare, dezlipire regmatogenă de retină, ruptură retiniană și cataractă traumatică iatrogenă.

Atunci când se administrează ranibizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptice. Suplimentar, pacienții trebuie monitorizați în timpul săptămânii ulterioare injectării, pentru a permite tratamentul precoce în cazul apariției unei infecții. Pacienții trebuie atenționați să raporteze fără întârziere oricare simptome care indică endoftalmita sau oricare dintre evenimentele menționate mai sus.

##### Creșteri ale presiunii intraoculare

La adulți, s-au observat creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare (PIO) după 60 minute de la injectarea ranibizumab. De asemenea, au fost identificate creșteri susținute ale PIO. Atât presiunea intraoculară, cât și perfuzarea nervului optic trebuie monitorizate și menținute la valori corespunzătoare. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele acestor reacții adverse posibile și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă prezintă aceste semne, cum sunt durere oculară sau senzație accentuată de disconfort, agravare a înroșirii ochilor, vedere încețoșată sau reducerea acuității vizuale, intensificare a senzației de corp străin în ochi sau sensibilitate accentuată la lumină.

##### Tratament bilateral

Datele limitate privind utilizarea bilaterală a ranibizumab (inclusiv administrarea în aceeași zi) nu sugerează un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse sistemice comparativ cu tratamentul unilateral.

#### Imunogenitate

Ranibizumab prezintă un potențial de imunogenitate. pacienții trebuie atenționați să raporteze creșterea severității oricărei inflamații intraoculare, care poate fi un simptom clinic pus pe seama formării de anticorpi intraoculari.

#### Utilizarea concomitentă a altor anti-FECV (factor endotelial de creștere 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 eficiente 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 acțiune, ranibizumabul trebuie considerat ca fiind potențial teratogen și embrio- /fetotoxic. Astfel, ranibizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial pentru făt. Femeilor care doresc să rămână gravide și au fost tratate cu ranibizumab li se recomandă să aștepte cel puțin 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 capacității de a conduce vehicule și 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. Pacienții care prezintă aceste simptome nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până când aceste tulburări de vedere temporare nu dispar.

#### Pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral

Există date limitate privind siguranța tratamentului pentru EMD/DMLV, la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral sau accidente vasculare ischemice tranzitorii. Este necesară precauție în cazul tratamentului acestor pacienți.

### **VII. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Monitorizarea evoluției bolii după tratament și evaluarea eficacității acestuia include examinarea clinică, testarea funcțională (acuitatea vizuală) sau tehnici de imagistică medicală (de exemplu, tomografie în coerență optică maculară sau angiografie cu fluoresceină) pentru măsurarea grosimii maculei la o lună postinjecție.

### **VIII. Întreruperea tratamentului**

Situațiile de întrerupere definitivă sunt :

- refuzul pacientului de a mai continua tratamentul;
- parametri vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, cu o deteriorare persistentă a acuității vizuale și identificarea modificărilor anatomice care sugerează răspuns neadecvat la terapie. Aceste evidențe include creșterea progresivă în dimensiuni a leziunii confirmată prin angiografie cu fluoresceină, înrăutățirea parametrilor OCT indicatori ai neovascularizației coroidiene sau alte evidențe 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 acuității vizuale cu cea mai bună corecție în ochiul tratat la mai puțin de 15 litere (absolute) la 2 vizite consecutive ale ochiului tratat atribuibile DMLV, în absența altei patologii;
- scăderea acuității vizuale cu cea mai bună corecție în ochiul tratat cu > de 30 de litere comparativ cu vizita baseline sau cu valoarea cea mai bună a acuității vizuale obținută de la vizita baseline, indicând fie un efect slab al tratamentului, fie un efect advers;

**Situațiile de întrerupere temporară includ:**

**1. Inactivarea bolii**

Boala se consideră inactivă când:

- fluid persistent în absența leakage-ului demonstrat de angiofluorografie sau alte evidențe care să sugereze lipsa de creștere în dimensiune a leziunii, lipsa de noi hemoragii sau exudate;
- lipsa de înrăutățire a indicatorilor OCT privind activitatea neovascularizației coroidiene după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa creșterii leziunii după discontinuitatea recentă a tratamentului;
- lipsa deteriorării vederii atribuită activității neovascularizației coroidiene.

**2. Prezența efectelor adverse legate de medicament sau procedura de injectare:**

- endoftalmia
- dezlipirea de retină
- uveită severă
- severe uncontrolled uveitis
- d.infecție perioculară în derulare
- alte complicații oculare atribuite ranibizumab sau procedurii de injectare
- fenomene trombotice, incluzând infarctul miocardic sau accidentele vasculare cerebrale în primele 3 luni după tratament sau fenomene trombotice recurente în legătură cu tratamentul cu ranibizumab

**IX. Prescriptori**

Medici din specialitatea de oftalmologie.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 362 cod (S01XA18): DCI  
CICLOSPORINUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> 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 pacienții din întreaga lume. Anomaliile filmului lacrimal se caracterizează prin compoziția sa anormală sau deficiență. Ochiul uscat a fost definit de International Dry Eye Workshop (DEWS) ca o boală multifactorială a lacrimilor și a suprafeței oculare care are ca rezultat simptome de disconfort, tulburări vizuale și instabilitate a filmului lacrimal, cu potențiale leziuni ale suprafeței oculare. Este însoțită de osmolaritatea crescută a filmului lacrimal și inflamația suprafeței oculare.

Comitetul DEWS (The Dry Eye Workshop) a propus 4 grade de severitate a sindromului de ochi uscat:

- Gradul 1: disconfort ușor și/sau episodic, simptomele vizuale sunt absente sau reprezentate de o ușoară oboseală vizuală ce poate fi episodică, afectarea corneei și a conjunctivei este absentă sau ușoară.
- Gradul 2: disconfort moderat, episodic sau cronic, simptomele vizuale sunt deranjante și/ sau limitează temporar activitatea, conjunctiva și corneea sunt ușor afectate.

- Gradul 3: disconfort sever, frecvent sau constant, simptomele vizuale sunt deranjante, cronice și/sau constante, limitând activitatea, conjunctiva și corneea sunt moderat sau marcat afectate.

- Gradul 4: disconfort sever și/sau debilitant și constant, simptomele vizuale sunt constante și/sau debilitante, conjunctiva și corneea sunt sever afectate, cu apariția eroziunilor punctate corneene severe.

În forma sa severă, sindromul de ochi uscat este caracterizat de un nivel mai crescut al osmolarității, precum și al inflamației, iar aceste mecanisme duc la deteriorarea tisulară, cu potențiale urmări debilitante (eroziuni punctate corneene severe, keratita filamentosă, ulceratii corneene).

#### **I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum)**

Tratamentul cheratitei severe la pacienții adulți cu xeroftalmie, care nu s-a ameliorat în pofida tratamentului cu substitute lacrimale, **cu adresabilitate către pacienții diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjögren primar.**

#### **II. Criterii de includere**

Pacienții adulți cu xeroftalmie cronică cu adresabilitate pentru categoria de pacienți diagnosticați cu cheratită severă de origine imunologică din cadrul sindromului Sjogren primar.

#### **III. Criterii de excludere**

- 1.Sarcină, lăuzie
- 2.Herpes ocular
- 3 Pacienți 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.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze mai mult de o picătură în ochiul (ochii) afectat (afectați).

Precauții care trebuie luate înainte de administrarea medicamentului:

- Pacienții trebuie instruiți să își spele mai întâi mâinile.
- Înainte de administrare, recipientul unidoză trebuie agitat ușor.
- 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.

Pacienții trebuie instruiți să efectueze ocluzie nazo-lacrimonă și să închidă pleoapele timp de 2 minute după instilare, pentru a reduce absorbția la nivel sistemic. Acest lucru poate duce la scăderea reacțiilor adverse sistemice și la creșterea activității locale.

Dacă se utilizează mai mult de un medicament oftalmic cu administrare topică, celelalte medicamente trebuie administrate la interval de cel puțin 15 minute. Ciclosporinum trebuie administrat ultimul.

#### **IV. Reacții adverse**

##### **Oculare**

Foarte frecvente:

- iritație oculară;
- durere oculară.

Frecvente:

- eritem și edem palpebral;
- creșterea secreției lacrimale;
- hiperemie oculară;
- vedere încețoșată;
- edem palpebral;
- hiperemie conjunctivală
- iritație la locul de instilare;
- eritem la locul de instilare;

Mai puțin frecvente:

- edem conjunctival;
- tulburări lacrimale;
- secreție oculară;
- prurit ocular;
- iritație conjunctivală;
- conjunctivita;
- senzație de corp străin în ochi;
- depuneri în ochi;
- cheratita;
- blefarita;
- decompensare corneană;
- șalazion;
- infiltrate corneene;
- cicatrice corneană;
- prurit al pleoapei;
- iridociclita.

### **Generale**

- infecții generalizate

### **V. Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă (ciclosporină) sau la oricare dintre excipienții din compoziția medicamentului

- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată

### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Herpes ocular**

Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienți cu antecedente de herpes ocular și, de aceea, trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

#### **Lentile de contact**

Nu a fost studiată utilizarea Ciclosporinum la pacienții care poartă lentile de contact. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu cheratită severă. Lentilele de contact trebuie scoase înainte de instilarea picăturilor oftalmice, înainte de culcare, și pot fi reintroduse la trezire.

#### **Glaucom**

Experiența cu Ciclosporinum în tratamentul pacienților cu glaucom este limitată. La acești pacienți este necesară prudența, în special în cazul administrării concomitente a Ciclosporinum cu betablocante, despre care se cunoaște că reduc secreția lacrimală.

#### **Efecte asupra sistemului imunitar**

Medicamentele care afectează sistemul imunitar, incluzând ciclosporina, pot influența mecanismele de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor și patologiilor maligne. Administrarea



concomitență de Ciclosporinum și picături oftalmice care conțin corticosteroizi ar putea potența efectele acestuia asupra sistemului imunitar.

Preparatul comercial conține clorura de cetalconiu ca excipient, care poate determina iritație la nivelul ochiului.

#### Fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Ciclosporinum nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Nu există date privind efectele asupra fertilității la om. Nu a fost raportată afectarea fertilității 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 potențiale pentru mamă depășesc riscurile potențiale pentru făt.

#### Alăptarea

După administrarea orală, ciclosporina se excretă în laptele matern. Există informații insuficiente cu privire la efectele ciclosporinei asupra nou-născuților/sugarilor. Cu toate acestea, în cazul utilizării de ciclosporină sub formă de picături oftalmice, la doze terapeutice, este puțin probabil ca în laptele matern să fie prezente cantități suficiente de medicament. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Ciclosporinum, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

#### Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ciclosporinum are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament poate determina temporar vedere încețoșată sau alte tulburări de vedere care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje înainte ca vederea să le fi revenit la normal.

#### Pacienți vârstnici:

Grupul de pacienți vârstnici a fost studiat în studii clinice. Nu este necesară ajustarea dozei.

#### Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică:

Efectul Ciclosporinum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Totuși, nu sunt necesare măsuri speciale la aceste grupe de pacienți.

### **VI. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a eficienței tratamentului**

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie repetată cel puțin o dată la interval de 6 luni prin examen biomicroscopic al suprafeței anterioare a globului ocular pentru evaluarea filmului lacrimal, examinarea corneei și testul Schirmer pentru evaluarea cantitativă a secreției lacrimale.

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

În cazul apariției efectelor adverse, tratamentul va fi întrerupt.

### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază de către medicul oftalmolog și poate fi continuat de către medicul oftalmolog sau medicul de familie în dozele și pe durata menționate în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 363 cod (V03AE05): DCI OXIHIDROXID SUCROFERIC<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.497/560/2024 de la data de 14 mai 2024.

Hiperfosfatemia este o complicație frecventă a Bolii cronice de rinichi avansate (cu filtrat glomerular estimat sub 30mL/min), raportată la aproximativ 70% dintre pacienții dializați (Boală cronică de rinichi categoria G5D)<sup>1,2</sup>). Hiperfosfatemia este o componentă a tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR - hiperparatiroidism secundar, boală osoasă renală și afecțiunile cardio-vasculare - care au un puternic impact negativ prin creșterea riscului de fracturi și de mortalitate generală și de cauză cardio-vasculară.

Ghidurile de tratament al Tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR - KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) și SRN (Societatea Română de Nefrologie) - sugerează drept obiectiv terapeutic la pacienții dializați reducerea fosfatemiei către valorile normale de referință ale laboratorului. Pentru atingerea acestui obiectiv, este sugerată administrarea chelatorilor intestinali de fosfați, însă cu evitarea hipercalcemiei și limitarea aportului de calciu din medicamente.

În prezent, pentru tratamentul farmacologic al hiperfosfatemiei la pacienții cu BCR dializați sunt disponibile:

- Sărurile de calciu (combinat sau nu cu săruri magneziu) sunt folosite pe scară largă datorită disponibilității și prețului scăzut, dar utilizarea lor crește riscul de hipercalcemie, de boală osoasă dinamică și de favorizare a calcificărilor vasculare;
- Sărurile de aluminiu sunt rar utilizate, din cauza acumulării tisulare a aluminiului cu toxicitate neurologică, osoasă și medulară;
- Sevelamer-ul (chelator al fosfaților fără calciu și aluminiu) evită riscurile precedentelor două preparate, cu eficacitate comparabilă; produce reacții adverse digestive și necesită un număr mare de tablete zilnic;
- Sărurile de lantanum (chelator intestinal al fosfaților fără calciu și aluminiu) evită riscurile primelor două preparate.

Oxihidroxidul sucroferic este un chelator intestinal de fosfat fără calciu și aluminiu, care leagă fosfații prin schimbarea liganzilor între moleculele de hidroxid și/sau de apă și ionii de fosfați din intestin.

Preparatul comercial conține oxihidroxid de fier (III) polinuclear (500mg/comprimat masticabil), sucroză și amidon.

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric randomizat în raport 2:1 cu comparator activ (sevelamer carbonat) și design deschis, cu durată de 6 luni, au fost incluși 1059 adulți tratați prin hemodializă și dializă peritoneală (707 în lotul cu oxihidroxid sucroferic și 348 în cel cu sevelamer). Parametrul principal a fost variația fosfatemiei. Rezultatele studiului au indicat că oxihidroxidul sucroferic nu a fost inferior sevelamer-ului pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienți dializați. Deoarece în lotul tratat cu oxihidroxid sucroferic numărul de comprimate necesare a fost mai mic, aderența la tratament a fost mai bună<sup>7</sup>. În extensia acestui studiu, desfășurată după un design similar pentru o perioadă suplimentară de 28 săptămâni, au intrat 644 adulți dializați care au finalizat primul studiu, (384 în tratament cu oxihidroxid sucroferic și 260 cu sevelamer). A fost constatată menținerea efectului asupra fosfatemiei la un an de tratament și nu au fost înregistrate reacții adverse notabile sau acumulare de fier. Profilul de siguranță și tolerabilitate al oxihidroxid sucroferic a fost confirmat și de un studiu observațional prospectiv multicentric (date din "viața reală") la 1365 bolnavi dializați monitorizați timp de 36 luni.

### **I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ (face obiectul unui contract cost-volum)**

Oxihidroxid sucroferic este recomandat pentru tratamentul hiperfosfatemiei la pacienți adulți cu BCR categoria 5D (aflați 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 fosfaților

SAU

- asociată cu contraindicații pentru administrarea sărurilor de calciu.

Oxihidroxid sucroferic este parte a tratamentului complex adresat tulburărilor metabolismului mineral și osos asociate BCR, astfel că poate fi asociat cu activatori ai receptorilor vitaminei D și calcimimetice.

## **II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT**

### **1. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu BCR stadiul 5D (aflați în program de hemodializă cronică sau dializă peritoneală), care prezintă:

- Hiperfosfatemie  $\geq 5,6$  mg/dL ( $\geq 1,8$  mmol/L) persistentă după 4 săptămâni de tratament adecvat (restricție dietetică de fosfați, ajustarea dozelor de săruri de calciu la conținutul în fosfați al alimentelor ingerate, adecvarea dializei); sau

- Hiperfosfatemie  $\geq 5,6$  mg/dL ( $\geq 1,8$  mmol/L) persistentă 4 săptămâni, asociată cu una din următoarele situații:

- Hipercalcemie persistentă  $\geq 10,8$  mg/dL ( $\geq 2,65$  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 (ferritina serică  $> 800$  ng/mL).

## **III. TRATAMENT**

### **Doza de inițiere:**

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 împărțită între mesele zilei, adaptat conținutului în fosfați al alimentelor de la masa respectivă.

Comprimatele de oxihidroxid sucroferic trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu trebuie înghițite întregi.

Medicamentele cunoscute a interacționa cu fierul sau complexul oxihidroxid-sucroferic (alendronat, doxiciclină, levotiroxină) trebuie administrate la un interval mai mare de o oră față de priza de oxihidroxid sucroferic.

### **Perioada de administrare:**

Nelimitată.

Tratamentul va fi oprit dacă apar reacții adverse, hipofosfatemie persistent sub 2,5 mg/dL chiar după scăderea dozei sau supraîncărcare cu fier (ferritină serică persistent peste 800 ng/mL), dar poate fi reluat ulterior, dacă pacientul întrunește din nou criteriile de includere..

### **Ajustarea dozei:**

Este recomandată după 2 - 4 săptămâni de tratament, în funcție de fosfatemie:

- $\geq 5,6$  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 menținută aceeași 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 menținut în limitele intervalului de referință al laboratorului.

Nu va fi depășită doza maxim admisă de 3000 mg fier (6cp)/zi.

#### **IV. CONTRAINDICAȚII**

- Hemocromatoză și orice situație de supraîncărcare cu fier (feritină serică peste 800 ng/mL);
- Alergie la fier sau excipienți (sucroză, amidon, stearat de magneziu, aromă de fructe de pădure, neohesperidină dihidrocalcon, dioxid de siliciu coloidal);
- Anomalii ereditare asociate cu intoleranța la fructoză, malabsorbția glucozei-galactozei sau deficiența de sucrază-izomaltază.

#### **V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE**

Un comprimat de oxihidroxid sucroferic conține 700mg amidon (din cartofi și porumb) ceea ce este echivalent cu circa 1,4g carbohidrați. Pacienții cu diabet zaharat trebuie să țină cont de acest aport de zaharuri.

Administrarea oxihidroxid sucroferic trebuie considerată cu prudență, după analiza atentă a raportului risc/beneficiu, la bolnavi cu antecedente recente de peritonită și intervenții chirurgicale în sfera digestivă (în ultimele 3 luni), tulburări gastrice și hepatice importante, la femei gravide și în perioada de alăptare deoarece aceste categorii nu au fost incluse în studiile clinice.

#### **VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI**

Anamneza și examenul clinic al bolnavului, la fiecare ședință de hemodializă, trebuie să urmărească eventuala apariție a tulburărilor gastro-intestinale și a altor reacții adverse.

Monitorizarea parametrilor biochimici ai metabolismului mineral și osos la bolnavii dializați în tratament cu oxihidroxid sucroferic este indicată cu următoarea frecvență:

- fosfatemia la 2 săptămâni, la atingerea obiectivului terapeutic (fosfat seric între 3,5 - 5,5 mg/dL) și, apoi, lunar;
- calcemia (calciu seric total și ionizat), lunar;
- parathormonul seric intact trebuie, semestrial (în absența tratamentului cu activatori ai receptorilor vitaminei D, când poate fi necesară creșterea frecvenței 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 ședinței de hemodializă din mijlocul săptămânii.

#### **VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

Tratamentul va fi continuat pe termen nedefinit. Întreruperea tratamentului este recomandată dacă apare intoleranță ca urmare a reacțiilor adverse sau dacă este depășit obiectivul terapeutic (se instalează hipofosfatemie).

Principalele reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu oxihidroxid sucroferic sunt:

- tulburările gastro-intestinale:
  - frecvente: diaree, modificarea culorii scaunului, greață, vărsături, constipație, dureri abdominale, flatulență, dispepsie;
  - mai puțin frecvente: gastrită, disfagie, boală de reflux gastro-esofagian, distensie abdominală;
- decolorarea danturii și a limbii;
- prurit, erupții 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 și 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 și osos asociate BCR.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 364 cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

### **I. Indicația terapeutică**

**Tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi**

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **1. Criterii de includere în tratament**

Inițierea terapiei cu dapagliflozinum este indicată pentru pacienții adulți 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 blocați ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată<sup>\*)</sup> și care prezintă:

1. eRFG 25 - 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> indiferent de nivelul albuminuriei<sup>\*\*)</sup>
2. eRFG 60 - 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> și raport albumină urinară/creatinină urinară (RACu)  $\geq 3.39$  mg/mmol (sau  $\geq 30$  mg/g).
3. eRFG  $> 75$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> și raport albumină urinară/creatinină urinară  $\geq 3.39$  mg/mmol (sau  $\geq 30$  mg/g), dar  $< 22.6$  mg/mmol (sau  $< 200$  mg/g).

---

<sup>\*)</sup> La pacienții cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care nu pot primi tratament nefroprotector standard deoarece prezintă contraindicații sau intoleranță la inhibitori ai SRAA, se mențin aceleași criterii de eRFG și albuminurie.

<sup>\*\*)</sup> La pacienții cu RFG între 25 și 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nu este necesară determinarea raportului albumină urinară/creatinină urinară, pentru inițierea tratamentului cu dapagliflozin.

#### **2. Criterii de excludere**

- Vârsta sub 18 ani;
- Diabet zaharat tip I sau cu risc mare de ceto-acidoză euglicemică;
- RFG  $< 25$  ml/minut la momentul inițierii tratamentului;
- Sarcină și alăptare;
- Infecții active ale tractului urinar;
- Pacienți cu boală polichistică hepato-renală autozomal dominantă;
- Pacienți cu transplant renal;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți;
- Afecțiuni ereditare rare: intoleranța la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

### **III. Tratament**

**Doze și 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 pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea, în caz de post prelungit, hipovolemie, intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute, tratamentul trebuie întrerupt temporar (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

#### **Contraindicații**

Dapagliflozinum este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

#### **IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum pacienților cu Boală cronică de rinichi și diabet zaharat de tip 1 (risc de ceto-acidoză euglicemică).

- Utilizarea dapagliflozinum în tratamentul Bolii cronice de rinichi nu necesită ajustarea dozei în funcție de RFG<sub>e</sub>.

- Tratamentul cu dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG<sub>e</sub>  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Din cauza experienței clinice limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu RFG<sub>e</sub>  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Însă, tratamentul cu dapagliflozinum nu trebuie întrerupt dacă RFG<sub>e</sub> scade sub 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și poate fi continuat până la momentul inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă sau transplant renal).

- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- La vârstnici ( $\geq 65$  ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

- Dapagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de ceto-acidoză euglicemică. Ceto-acidoza euglicemică este produsă de deficitul de hidrați de carbon care induce scăderea insulinei și creșterea glucagonului circulant, rezultând lipoliză, creșterea acizilor grași liberi în plasmă și, consecutiv, a corpurilor cetonice. Deoarece riscul de cetoacidoză euglicemică crește în caz de post prelungit, afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale majore, pacienții vor fi instruiți ca în aceste situații să întrerupă temporar tratamentul și să consulte medicul. Dacă există suspiciune de ceto-acidoză euglicemică diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum se întrerupe imediat.

- Dapagliflozinum crește natriureza și eliminarea de apă pe cale urinară. De aceea, se utilizează cu prudență la pacienții cu Boală cronică de rinichi și risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor situații care pot duce la depleție volemică - afecțiuni acute febrile, diaree, vărsături, intervenții chirurgicale majore, pregătire pentru investigații endoscopice sau imagistice - pacienții vor fi instruiți 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 și electroliți serici) și întreruperea temporară a administrării. Din același motive, asocierea diureticelor sau modificarea dozelor de diuretice impune precauții.

- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea dapagliflozinum și se va institui tratamentul specific.

- Dacă pacientul dezvoltă infecții ale tractului urinar (cistite acute, prostatite acute, pielonefrite acute etc.), se recomandă oprirea temporară a Dapagliflozinum până la rezolvarea episodului acut. Oportunitatea și momentul reluării tratamentului cu Dapagliflozinum sunt decizii care aparțin medicului specialist nefrolog, în fiecare caz în parte, în funcție de indicații și contraindicații.

### **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă va fi luată în funcție de indicații și contraindicații, de către medicul specialist nefrolog (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și V. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice).

### **V. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice).**

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

#### **a. Siguranța tratamentului:**

- Clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;
- Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic.

Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum.

Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

#### **b. Eficacitatea tratamentului:**

- Clinic: ameliorarea simptomatologiei;
- Paraclinic: RFG<sub>e</sub> și RACU.

### **VI. Prescriptori**

Inițierea prescrierii de Dapagliflozinum pentru tratamentul Bolii cronice de rinichi se va face de către medii cu specialitatea nefrologie sau medicii de familie care pot iniția prescripția de Dapagliflozinum doar pentru tratamentul pacienților cu boală cronică de rinichi cu risc moderat (categoriile G3aA1 (eRFG 45 - 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, indiferent de albuminurie), G1A2 (eRFG > 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> și RACu între 30 și 200 mg/g) și G2A2 (eRFG cuprins între 60 și 89 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> și RACu între 30 și 200 mg/g).

Continuarea tratamentului inițiat de către medicii cu specialitatea nefrologie pentru pacienții cu boală cronică de rinichi poate fi efectuată și de către medicii cu specialitatea medicină internă sau specialitatea medicină de familie, în dozele și pe durata recomandată.

Însă, dacă apar evenimente intercurrente acute sau care impun precauții în administrare, este necesară aplicarea regulii "sick-day", respectiv oprirea temporară a terapiei cu Dapagliflozinum și reevaluarea cât mai rapidă de către medicul specialist în nefrologie pentru stabilirea indicației de continuare, respectiv de durata întreruperii temporare sau necesitatea întreruperii definitive a tratamentului cu Dapagliflozinum.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 365, cod (A16AB25): DCI OLIPUDASE ALFA<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

***I. Indicație: ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sfinngomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B***

Boala Niemann-Pick este o boală genetică de metabolism în care deficitul unei enzime lizozomale - sфingomielinaza acidă - determină acumularea patologică a lipidelor (în principal a sфingomielinei) la nivelul tuturor celulelor corpului dar preponderent la nivelul splinei, ficatului, plămânilor, măduvei osoase și creierului.

Boala Niemann-Pick are 4 forme:

1. tip A; debutul este la vârsta de sugar (aprox. în jurul vârstei de 6 luni).

Pacienții prezintă: neurodegenerescentă severă, hepatosplenomegalie și infecții respiratorii.

2. tip A/B; debutul este în copilărie (în jurul vârstei de 5 - 7 ani).

Pacienții prezintă: afectare neurologică (neuropatie periferică, semne extrapiramidale, ataxie și deficiențe în procesul de învățare), pneumopatie interstițială decelabilă prin investigații imagistice (RX, RMN sau CT), probele funcționale respiratorii pun în evidență o disfuncție de tip restrictiv, hepatosplenomegalie, trombocitopenie, dislipidemia (valori scăzute ale HDL - Colesterolului), valori crescute ale transaminazelor (ASAT/TGO, ALAT/TGP).

3. tip B; debutul poate fi atât în copilărie, cât și la vârsta adultă.

Pacienții prezintă aceleași semne și simptome ca și în cazul formei A/B, mai puțin afectarea de tip neurologic.

4. tip C; debutul poate fi în copilărie sau adolescență.

Pacienții prezintă o deteriorare psihică și cognitivă progresivă pe parcursul a câțiva ani, similară din punct de vedere clinic procesului de degradare din boala Alzheimer. Mutațiile în acest caz sunt localizate la nivelul genelor NPC1 sau NPC2. Mutațiile acestor gene duc la o lipsă de proteine funcționale, care conduce la acumularea colesterolului și a altor lipide în celule.

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a sфingomielinazei acide < 50% din valoarea martorilor (diagnostic enzimatic)

- prezența unor mutații specifice bolii, la nivelul genei specifice SMPD1 (sфingomielin fosfodieterază 1) care codifică sinteza sфingomielinazei acide, situată la nivelul brațului scurt al cromozomului 11p15.4. (diagnostic molecular/genetic).

Tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip A/B și B este tratamentul de substituție enzimatică (TSE), iar tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip C este tratamentul de reducere al substratului (TRS).

Olipudază alfa este tratamentul specific de substituție enzimatică (TSE) indicat în boala Niemann-Pick, formele A/B și B.

## **II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament**

### **1. Criterii de includere în tratament cu Olipudază alfa**

#### **a) pentru pacienții sub 18 ani:**

- Pacienți cu vârsta  $\geq 1$  an și < 18 ani care au diagnostic cert molecular/genetic de boala Niemann-Pick tip A/B și B.

#### **b) Criterii de includere în tratament cu Olipudază alfa pentru adulți:**

- Pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani

- Diagnostic cert molecular/genetic de boală Niemann-Pick tip A/B și B

- Pacientul trebuie să îndeplinească unul sau mai multe dintre următoarele criterii:

a. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon DLCo trebuie să fie cuprinsă între 40% și 70% din valoarea estimată

b. Volumul splinei  $\geq 2,5$  MN (multiplu de normal) determinat de standardul local (de preferință utilizându-se RMN)

c. Trombocite  $\leq 65 \times 10^9/L$



## 2. Criterii de excludere din tratament

- Prezența Hepatitei B sau C
- Orice tip de malignitate cu pronostic rezervat
- Pacientă însărcinată
- Pacientă care alăptează
- Pacienți pediatrici boală Niemann-Pick tip A

### III. Stabilirea schemei terapeutice cu Olipudază alfa a pacienților cu boală Niemann-Pick tip A/B și tip B:

Tratamentul cu Olipudază alfa trebuie monitorizat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în gestionarea DSMA sau a altor tulburări metabolice ereditare. Perfuzia cu Olipudază alfa trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

#### Doze

Metabolizarea rapidă de către alfa olipudază a sfingomielinei (SM) acumulate generează produși de descompunere cu efect pro-inflamator, care pot induce reacții asociate perfuziei și/sau creșteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. O schemă de creștere a dozei poate minimiza majoritatea acestor reacții adverse. Doza de Olipudază alfa se bazează pe greutatea corporală reală pentru pacientul cu un indice de masă corporală (IMC)  $\leq 30$  sau o greutate corporală optimă pentru pacientul cu un IMC  $> 30$ .

#### Adulți

##### Faza de creștere a dozei

Doza inițială recomandată este de 0,1 mg/kg\* pentru adulți (vezi și pct. "Doze omise" pentru îndrumări suplimentare) și ulterior doza trebuie crescută conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 1:

**Tabelul 1: Schema de creștere a dozei la adulți**

|                                                   |                                                   |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <i>Pacienți adulți (<math>\geq 18</math> ani)</i> |                                                   |
| <i>Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0)</i>            | <i>0,1 mg/kg*</i>                                 |
| <i>A doua doză (Săptămâna 2)</i>                  | <i>0,3 mg/kg*</i>                                 |
| <i>A treia doză (Săptămâna 4)</i>                 | <i>0,3 mg/kg*</i>                                 |
| <i>A patra doză (Săptămâna 6)</i>                 | <i>0,6 mg/kg*</i>                                 |
| <i>A cincea doză (Săptămâna 8)</i>                | <i>0,6 mg/kg*</i>                                 |
| <i>A șasea doză (Săptămâna 10)</i>                | <i>1 mg/kg*</i>                                   |
| <i>A șaptea doză (Săptămâna 12)</i>               | <i>2 mg/kg*</i>                                   |
| <i>A opta doză (Săptămâna 14)</i>                 | <i>3 mg/kg* (doza de întreținere recomandată)</i> |

*\*) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC  $\leq 30$ . Pentru pacienții cu IMC  $> 30$ , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

#### Faza de întreținere

*Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg\*) o dată la 2 săptămâni.*

*\*) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu  $IMC \leq 30$ . Pentru pacienții cu  $IMC > 30$ , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

#### Copii și adolescenți

##### Faza de creștere a dozei

*Doza inițială recomandată este de 0,03 mg/kg\* pentru pacienții copii și adolescenți, iar doza trebuie crescută ulterior conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 2:*

**Tabelul 2: Schema de creștere a dozei la pacienții copii și adolescenți**

| Pacienți copii și adolescenți (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 șasea doză (Săptămâna 10)                      | 0,6 mg/kg*)                                 |
| A șaptea doză (Săptămâna 12)                     | 1 mg/kg*)                                   |
| A opta doză (Săptămâna 14)                       | 2 mg/kg*)                                   |
| A noua doză (Săptămâna 16)                       | 3 mg/kg*) (doza de întreținere recomandată) |

*\*) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu  $IMC \leq 30$ . Pentru pacienții cu  $IMC > 30$ , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

##### Faza de întreținere

*Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg\*) o dată la 2 săptămâni.*

---

*\*) Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu  $IMC \leq 30$ . Pentru pacienții cu  $IMC > 30$ , se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.*

#### Pacienți cu $IMC > 30$

*La pacienții adulți, copii și adolescenți 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 creștere și întreținere a dozei).*

*Greutatea corporală (kg) care va fi utilizată pentru calcularea dozei =  $30 \times (\text{înălțimea reală în m}^2)$*

*Exemplu:*

*Pentru un pacient cu:*

- $IMC$  de 38*
- greutate corporală de 110 kg*
- cu o înălțime de 1,7 m.*

*Doza care va fi administrată va fi calculată utilizând o greutate corporală de  $30 \times 1,7^2 = 86,7$  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 creștere a dozei

Dacă se omite 1 perfuzie trebuie administrată ultima doză tolerată, înainte de reluare creșterii dozei conform schemei utilizate la adulți (Tabelul 1) sau la copii și adolescenți (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 creșterea dozei, conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii consecutive: creșterea 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 întreținere

Dacă se omite 1 perfuzie de întreținere: trebuie administrată doza de întreținere și schema de tratament ajustată în consecință.

Dacă sunt omise 2 perfuzii de întreținere consecutive: trebuie administrată 1 doză sub doza de întreținere (adică 2 mg/kg). Apoi, pentru perfuziile ulterioare trebuie administrată doza de întreținere (3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii de întreținere consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

#### Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor

Nivelurile transaminazelor (alanin aminotransferază [ALT] și aspartat aminotransferază [AST]) trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizate în timpul oricăror faze de creștere a dozei. Dacă concentrațiile plasmatice ale transaminazelor pre-perfuzie sunt crescute peste valoarea inițială și > 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 creștere a transaminazelor. Dacă un pacient necesită o ajustare a dozei sau o întrerupere a tratamentului, reinițierea tratamentului trebuie să urmeze schema de creștere a dozei descrisă în Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru pacienții adulți și respectiv copii și adolescenți și recomandările în cazul dozelor omise (vezi pct. privind dozele omise).

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

##### Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

#### Mod de administrare

Olipudaza alfa este doar pentru administrare intravenoasă. Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferință utilizând o pompă de perfuzie.

După reconstituire și diluare, soluția se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare trebuie crescută treptat în timpul perfuziei numai în absența reacțiilor asociate perfuziei (în cazul reacțiilor asociate perfuziei). Viteza de perfuzare și durata perfuziei (+/- 5 minute) pentru fiecare etapă a perfuziei sunt detaliate în Tabelul 3 și Tabelul 4:

**Tabelul 3: Viteza de perfuzare și durata perfuziei la pacienții adulți**

| Doză mg/kg    | Viteza de perfuzare<br>Durata perfuziei |                        |                        |                            | Durata<br>aproximativă<br>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 n.                                |

**Tabelul 4: Viteza de perfuzare și durata perfuziei la copii și adolescenți**

| Doză mg/kg | Viteza de perfuzare<br>Durata perfuziei |                            |                            |                         | Durata<br>aproximativă<br>a perfuziei |
|------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|            | Treapta 1                               | Treapta 2                  | Treapta 3                  | Treapta 4               |                                       |
| 0,03       | 0,1 mg/kg/h pentru durata perfuziei     | Nu se aplică               | Nu se aplică               | Nu se aplică            | 18 min.                               |
| 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 și simptomele reacțiilor asociate perfuziei (RAP), cum sunt cefalee, urticarie, pirexie, greață și vărsături, și alte semne sau simptome de hipersensibilitate. În funcție de severitatea simptomelor, perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită și se inițiază tratament medical adecvat, după cum este necesar.

În caz de reacții severe de hipersensibilitate și/sau anafilactice, tratamentul cu Olipudază alfa trebuie întrerupt imediat.

La finalul perfuziei (odată ce seringă sau punga de perfuzie este goală), linia de perfuzie trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) utilizând aceeași viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a perfuziei.

#### Administrarea perfuziei la domiciliu în timpul fazei de întreținere

Administrarea perfuziei la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, poate fi luată în considerare pentru pacienții cărora li se administrează doza de întreținere și care tolerează bine perfuziile. Decizia de a permite pacienților să treacă la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandarea medicului care prescrie medicamentul.

*Atunci când se administrează olipudaza alfa, trebuie să fie disponibilă asistență medicală adecvată, inclusiv personal instruit cu privire la măsurile de urgență. Dacă apar reacții anafilactice sau alte reacții acute, se va întrerupe imediat perfuzia, se va iniția un tratament medical adecvat și se va solicita consultul unui medic.*

*Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate, perfuziile ulterioare trebuie administrate numai într-o locație în care sunt disponibile măsuri de resuscitare. Dozele și vitezele de perfuzare trebuie să rămână constante pe durata administrării la domiciliu și 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.*

#### ***Evaluări necesare pentru toți pacienții***

*În timpul creșterii dozei, ALAT și ASAT trebuie determinate la aproximativ 24 până la 48 ore după fiecare perfuzie. Dacă o valoare este > 2 ori peste valoarea inițială și este mai mare comparativ cu intervalul normal, testul trebuie repetat înainte de următoarea perfuzie programată. În funcție de rezultatele testelor, doza poate fi ajustată (repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi întrerupt pentru a permite monitorizarea transaminazelor, pe baza judecății 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 inițierii tratamentului.*

*Testarea funcției pulmonare și imagistică sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an și apoi la fiecare 6 luni în anii următori.*

*Alte evaluări sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an și apoi la fiecare 6 luni în anii următori*

- *Dimensiunea splinei în funcție de SOC local (RMN este preferat)*
- *Dimensiunea ficatului în funcție de SOC local (RMN este preferat)*
- *Imagistica pulmonară conform SOC local (tomografia computerizată de înaltă rezoluție este preferat)*
- *Funcția pulmonară (pacienți cu vârsta >5 ani):*
  - *Capacitatea de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon (DLCo)*
  - *Capacitatea vitală forțată (CVF)*
  - *Volumul expirator forțat 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*
  - *Ureea*

- Lactat dehidrogenază
- Creatinin fosfokinaza
- Probe hepatice:
  - ALAT
  - ASAT
  - Gamma-GT
  - Bilirubină totală și directă
- Profil lipidic:
  - Colesterol total
  - HDL Coolesterol
  - LDL Coolesterol
  - VLDL Coolesterol
  - Trigliceride
- Probe de coagulare:
  - Timp de protrombină
  - Timp parțial de trombolastină
  - INR
  - D-dimerii
- Chitotriozidaza

#### **Contraindicații**

Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienți.

#### **IV. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienți.
- Lipsa oricărui beneficiu clinic și/sau paraclinic după minim 1 an de tratament.

#### **V. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitățile: gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică, pediatrie, genetică umană și medicină internă.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Niemann-Pick se face trimestrial/semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Timișoara (Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu") pentru copii și adulți.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

#### **Introducere**

Bulevirtidum (BLV) este un lipopeptid mirystoylat alcătuit dintr-un lanț de 47 de aminoacizi din structura domeniului pre-S1 al AgHBs mare, care se leagă de receptorul celular specific de intrare al 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 și VHD. Administrarea continuă a BLV reduce progresiv

proporția celulelor hepatice infectate și diseminarea infecției VHD VHB-mediată (nu și răspândirea infecției VHD independentă de VHB/NTCP, prin intermediul diviziunii celulare a hepatocitelor infectate).

### **I. Indicația terapeutică**

Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN-VHD plasmatic (seric) detectabil.

### **II. Obiectivul terapiei**

Obiectivul terapiei cu BLV este încetinirea/oprirea progresiei bolii hepatice, prevenirea apariției cirozei, decompensării și complicațiilor hepatice, inclusiv prevenirea apariției hepatocarcinomului. Adicional, tratamentul cu Bulevirtidum are ca scop reducerea mortalității de cauză hepatică, creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu co-infecție VHB-VHD.

### **III. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **A. Criterii de eligibilitate (includere)**

Pacienții adulți cu boală hepatică compensată VHB plus VHD (hepatită cronică, indiferent de gradul fibrozei și ciroză hepatică compensată Child A și MELD<15 la momentul evaluării și în antecedente) cu replicare activă VHD (ARN-VHD detectabil) cu/fără replicare VHB sunt candidați pentru tratamentul antiviral specific cu BLV.

#### **1. Criterii virusologice:**

- anticorpi anti-VHD pozitivi de tip IgG sau totali detectați prin tehnici validate în laboratoare acreditate;
- AgHBs pozitiv, de preferat efectuat printr-o metodă cantitativă validată într-un laborator acreditat;
- AgHBe pozitiv/negativ
- ADN-VHB detectabil/nedetectabil
- ARN-VHD detectabil prin tehnici de tip real time (RT)-PCR standardizate, cu sensibilitate adecvată efectuat într-un laborator acreditat.

#### **2. Criterii biochimice:**

- TGP sau/și TGO indiferent de valoare (normală sau crescută)

#### **B. Evaluare pre-terapeutică**

##### **1. Evaluarea infecției VHD:**

- Anticorpi IgG sau totali anti-VHD; ARN-VHD

##### **2. Evaluarea infecției VHB:**

- AgHBs, AgHBe/anti-HBe, ADN-VHB

##### **3. Evaluarea stadiului afecțiunii hepatice:**

- Hemograma completă, biochimie extinsă (care să cuprindă ALT (TGP), AST(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 (> 20 kPa, trombocite < 100.000/mm<sup>3</sup>)
- Biopsie hepatică - în situația în care poate contribui la stadializare (în special atunci când investigațiile non-invazive și examenul clinic nu sunt concludive) sau poate influența managementul pacientului.

##### **4. Evaluarea co-morbidităților și medicației concomitente**

- Anticorpi anti-VHC, anti-HIV, creatinina, Cl creatinină estimat



- În cazul unor comorbidități sau/și tratament cronic pentru afecțiuni extrahepatice se recomandă evaluări specifice pentru afecțiunile asociate (cardio-vasculară, respiratorie, metabolică, neurologică, psihiatrică etc.), pentru care este necesar un raport medical eliberat de către medicul specialist care îngrijește afecțiunea asociată coinfecției VHB-VHD prin eliberarea unei scrisori medicale. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu afecțiuni severe cu speranță de viață limitată, unde decizia de inițiere a tratamentului va fi luată după o consultare între medicul specialist care îngrijește afecțiunea respectivă și medicul care prescrie medicația cu BLV.

- Identificarea co-factorilor care pot influența negativ evoluția sub tratament și consilierea pacienților în vederea eliminării/controlului acestora (alcool, tutun, obezitate etc.)

- Consilierea în vederea complianței și aderenței la tratament.

NB. Întrucât conform RCP-ului medicamentului sunt atenționări cu privire la populația vârstnică (> 65 de ani), insuficiența renală cronică, femeile care alăptează sau care sunt în perioada fertilă și nu folosesc o metodă contraceptivă pe durata tratamentului, considerăm că aceste categorii de pacienți își vor asuma eventualele reacții adverse/complicații ce pot apărea în cursul tratamentului, prin semnarea consimțământului informat prevăzut în Anexă.

#### **C. Criterii de excludere/contraindicații**

- Pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani, la care siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite
- Femei gravide, pe toata perioada sarcinii
- Pacienții cu ciroza decompensată (Child B și C)
- Pacienții cu contraindicații/alergie/reacții adverse cunoscute sau dezvoltate după inițierea tratamentului cu BLV.

#### **IV. Tratament**

##### **Mod de administrare (posologie)**

Doza optimă și durata terapiei cu BLV nu sunt stabilite cu precizie, iar recomandările actuale pot fi revizuite în acord cu rezultatele unor studii aflate încă în derulare. BLV trebuie administrat în doză de 2 mg o dată pe zi (la fiecare 24 ore  $\pm$  4 ore) prin injecție subcutanată, ca monoterapie. În conformitate cu recomandările Ghidului European (EASL, august 2023) pentru Managementul Hepatitei Delta, administrarea concomitentă a unui analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției co-existente cu VHB este indicată pentru toți pacienții cu infecție cronică VHB și ADN-VHB > 2000 UI/L și pentru pacienții cu ciroză hepatică compensată și ADN VHB pozitiv, indiferent de valoarea acestuia, pe perioadă nedeterminată sau la indicația medicului curant. Pacienții în tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici vor continua acest tratament în asociere cu terapia cu BLV, pe termen nedefinit.

Combinația de (Peg)Interferon alfa 2a (conform RCP-ului produsului) și BLV poate fi luată în considerare la pacienții fără intoleranță cunoscută/fără contraindicații (Peg)Interferon. Asocierea BULEVIRTIDUM cu (Peg)interferon este la latitudinea medicului prescriptor, ținând cont de prezența contraindicațiilor, a intoleranței cunoscute la interferon, și estimarea gradului de aderență la o terapie combinată ce poate cumula și reacțiile adverse ale Peg-Interferon alfa 2a. Terapia combinată cu Bulevirdum-(Peg)Interferon la acești pacienți se administrează pe perioadă determinată (2 ani) cu evaluarea răspunsului terapeutic la 6 luni în cursul terapiei. Până în prezent conform ghidului EASL nu sunt suficiente date care să ateste beneficiul suplimentar al terapiei combinate și care să îl recomande ca tratament de primă linie.

##### **Durata tratamentului**

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului cu BLV în monoterapie, indiferent de asocierea cu analogii nucleozidici/nucleotidici pentru VHB. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic, biochimic și virusologic.



Terapia combinată Bulevirtidum-(Peg)interferon, cu durată limitată, se referă la tratamentul pe o perioadă determinată în care se anticipează obținerea răspunsului terapeutic (restul situațiilor de întrerupere a tratamentului, fără obținerea răspunsului terapeutic, definesc pacientul non-responder).

În monoterapia cu BLV, întreruperea tratamentului în acest context poate fi aplicată în 2 situații:

- seroconversia susținută în sistemul AgHBs (cu verificarea AgHBs/AcHBs de cel puțin două ori într-un interval de minimum 6 luni)
- pierderea răspunsului virusologic, biochimic sau a beneficiului clinic (apariția complicațiilor sau a decompensării conform pct. VII).

#### **V. Monitorizare terapeutică**

Pacienții vor fi incluși de către medicii prescriptori la începutul terapiei într-o bază de date electronică aparținând registrului de screening pentru hepatite cronice virale dezvoltat la Institutul Național de Sănătate Publică (INSP).

În acest scop unitățile sanitare care au medici specialiști de gastroenterologie sau specialiști de boli infecțioase în contract cu o casă de asigurări de sănătate și care consideră că au facilitățile necesare pentru efectuarea investigațiilor specifice și pentru managementul reacțiilor adverse și a complicațiilor apărute în timpul terapiei vor solicita credențiale de utilizator de registru către Institutul Național de Sănătate Publică prin intermediul Direcțiilor de Sănătate Publică Județene (DSP).

Monitorizarea terapiei va include și introducerea parametrilor de monitorizare în acest registru, precum și a reacțiilor adverse raportate, managementul acestora, decizia de continuare sau întrerupere a terapiei.

Pentru a exclude o prezentare suplimentară a pacientului la medicul prescriptor, acesta va putea elibera prima rețetă dacă pacientul întrunește criteriile de includere în tratament, urmând ca în intervalul până la eliberarea celei de-a doua rețete să fie introduse toate datele solicitate de registru.

Reacțiile adverse, managementul, decizia de continuare sau întreruperea tratamentului vor fi introduse în registru în maxim 72 h de la instalarea evenimentului advers sau de la decizia de continuare/întrerupere a terapiei.

Reacțiile adverse vor trebui raportate și prin sistemul național de raportare al ANMDMR.

#### **VI. Monitorizarea în cursul tratamentului**

##### **Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică, imagistică**

- Nivelul ARN-VHD și ADN-VHB trebuie determinat la fiecare 6 luni (24 săptămâni) sau atunci când situația clinică o impune (deteriorare clinică, creșterea valorilor transaminazelor)
- Testele biochimice corelate cu activitatea bolii [ALT (TGP)/AST (TGO), GGT], hemograma și testele care reflectă disfuncția hepatică (INR, albumina, bilirubina etc.) trebuie repetate la 6 luni (24 săptămâni) sau ori de câte ori este nevoie, în funcție de stadiul bolii hepatice
- Determinarea elastografică a fibrozei hepatice este recomandată anual în cursul terapiei cu BLV sau mai frecvent în funcție de stadiul afecțiunii
- Ecografia abdominală trebuie efectuată sistematic la 6 luni (24 săptămâni) interval în cursul terapiei cu BLV, în funcție de severitatea bolii hepatice, ca instrument de supraveghere pentru apariția hepatocarcinomului, pentru urmărirea progresiei bolii, fluxului sanguin portal, apariției ascitei.
- AgHBs, ac. anti-HBs și ADN VHB trebuie efectuate la fiecare 6 luni (24 săptămâni) în cursul terapiei de menținere; se vor iniția analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV.

Se recomandă ca monitorizarea clinică, virusologică și imagistică necesară pentru aprecierea continuării terapiei să se efectueze la 48 săptămâni. Intervalul 48-52 săptămâni (perioada în care pacientul se află încă în tratament), permite medicului curant să obțină rezultatele biochimice, imagistice și virusologice și implicit să formuleze recomandarea de continuare a terapiei.

Se recomandă ca evaluarea cantitativă a ARN-VHD pre-terapeutic și în cursul monitorizărilor să fie efectuată la același laborator, pentru a minimaliza variabilitatea datorită tehnicilor diferite.

**La pacienții cu răspuns parțial la 48 de săptămâni de tratament, monitorizarea virusologică, biochimică și imagistică se va repeta la la 72 de săptămâni, și respectiv 96 săptămâni.**

**Notă: Monitorizarea virusologică, biochimică și imagistică se realizează în centrele care au inițiat tratamentul; aceleași centre vor face și recomandarea de continuare/oprire a terapiei.**

## **VII. Evaluarea răspunsului terapeutic**

Răspunsul terapeutic la BLV în monoterapie sau în combinație cu Peg-Interferon alfa 2a sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției 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 2log10 din valoarea pre-terapeutică și (preferabil), ALT/AST normale la 1 an (48 de săptămâni) de tratament. Pacienții la care se constată o scădere a valorilor ARN-VHD cu mai puțin de 2log10 la 48 săptămâni sunt considerați ca având răspuns virusologic parțial și vor putea continua terapia cu bulevirtidă până la 72 - 96 săptămâni (vezi **Nota 1**).

Pacienții la care nivelul ARN-VHD nu scade sau este mai mare decât valoarea pre-terapeutică se consideră a fi non-responderi la 48 de săptămâni.

Beneficiul clinic se definește prin încetinirea progresiei fibrozei (la teste non-invazive - bazate pe elastografie sau biomarkeri), ameliorarea disfuncției hepatice (evaluată prin scoruri funcționale hepatice: Child-Pugh, MELD) și prevenirea complicațiilor cirozei hepatice.

## **VIII. Monitorizarea și tratamentul reacțiilor adverse**

BLV este bine tolerat, fără efecte adverse semnificative care să impună oprirea terapiei.

Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite în cursul terapiei sunt:

- Fatigabilitate, greață, cefalee, vertij, leuco-trombopenie
- Reacții adverse la locul injectiei s.c.
- Creșterea nivelului plasmatic al acizilor biliari fără disfuncție hepatică sau prurit, reversibilă la întreruperea tratamentului
- Decompensarea hepatică
- Reactivarea transaminazelor.

Monitorizarea va fi făcută de către medicul curant care prescrie rețetele lunare împreună cu medicul prescriptor ce a inițiat terapia (dacă rețetele ulterioare au fost eliberate de către alt medic decât medicul prescriptor inițial).

Este necesar să se acorde o atenție specială persoanelor cu vârsta peste 65 ani, pacienților cu insuficiența renală cronică, pacienților cu coinfecții (HIV, HCV) (nu există studii/date privind siguranța și eficiența tratamentului în aceste situații). Suplimentar, conform RCP-ului produsului este preferabil să nu fie administrat la femeile însărcinate și la femeile de vârstă fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă.

## **IX. Criterii de oprire a tratamentului**

### **1. Lipsa răspunsului virusologic**

### **2. Decompensarea apărută în cursul terapiei**

În cazul pacientului non-responder la 48 de săptămâni de tratament (fără răspuns terapeutic), așa cum este definit la pct. VII, se recomandă întreruperea tratamentului cu BLV.

De asemenea, se recomandă oprirea tratamentului la valori ale transaminazelor >10 ori peste valoarea maximă a normalului și în oricare altă situație pe care medicul curant o consideră amenințătoare de viață.

La pacienții cu răspuns virusologic parțial la 48 de săptămâni de tratament, lipsa răspunsului virusologic este definită prin absența scăderii ARN-VHD cu mai mult de 2log10 din valoarea pre-terapeutică, după 96 de săptămâni de tratament.

Oprirea tratamentului cu BLV poate duce la reactivarea infecției cu VHD și VHB și la exacerbară hepatitei.

În cazul opririi tratamentului trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică, inclusiv nivelurile transaminazelor, precum și încărcătura virală a ADN-VHB și a ARN-VHD.

În cazul întreruperii tratamentului cu BLV, ARN-VHD trebuie testat și după 1, 3, 6, 12 luni și ulterior anual pentru a monitoriza recidiva replicării virale.

**Nota 1: Întreruperea tratamentului cu BLV va fi decisă de către medicul curant care a inițiat tratamentul.**

#### **X. Prescrierea tratamentului**

Tratamentul se inițiază de către medicii din specialitatea gastroenterologie și medicii din specialitatea boli infecțioase, numiți medici prescriptori, din unitățile sanitare aflate în relație contractuală cu o casă de asigurări de sănătate, care au capacitatea tehnică de a efectua toate investigațiile menționate în evaluarea preterapeutică.

Rețetele de continuare a tratamentului pot fi eliberate, în baza scrisorii medicale emise de către medicii prescriptori din specialitatea gastroenterologie și specialitatea boli infecțioase din ambulatoriu, din zona teritorială în care locuiește bolnavul, care vor avea implicit și responsabilitatea supravegherii evoluției sub tratament, iar în cazul unor evenimente adverse semnificative va colabora cu medicul prescriptor care a inițiat terapia.

Tratamentul va fi prescris lunar, pentru o perioadă de 30 de zile, o cutie de Bulevirtidum asigurând tratamentul pentru 30 de zile.

#### **Anexa**

### **DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT PENTRU TRATAMENT**

Subsemnata/ul .....

CNP:

Domiciliat/ă în str. ...., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ..., ap. ..., sector ....., localitatea ....., județul ....., telefon ....., având diagnosticul ..... sunt de acord să urmez tratamentul cu

☐ PEGINTERFERONUM ALFA 2 A .....

☐ BULEVIRTIDUM .....

și cu o durată de ☐ 24 săptămâni ☐ 52 săptămâni ☐ nedeterminată

• Am fost informat/ă asupra conținutului, importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

• Am fost informat că până în prezent nu sunt date/studii cu privire la populația vârstnică (>65 de ani), insuficiența renală cronică și femeile care alăptează, și îmi asum reacțiile adverse.

• Am fost informat (ă) să folosesc o metodă contraceptivă pe durata tratamentului având în vedere că nu sunt studii cu privire la teratogenitatea medicamentului.

- Am fost informat/ă că există o probabilitate mare (45 - 46%) ca tratamentul să nu fie eficient.
- Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.
- Mă declar de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.
- Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta.
- Mă oblig să informez medicul curant de tratamentele antivirale pe care le-am urmat anterior și să dau toate detaliile cu privire la acesta.
- Mă declar de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse sau a lipsei de răspuns terapeutic.
- Medicul prescriptor care supraveghează pacientul pe perioada tratamentului este .....

- Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului .....

Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

- |                                                                                                                                                                                      |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?                                                                                                           | DA/NU |
| 2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?                                                                                                                 | DA/NU |
| 3. Sunteți de acord să urmați acest tratament?                                                                                                                                       | DA/NU |
| 4. Ați înțeles că reacțiile adverse ale acestui tratament, care pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră, putând conduce chiar la deces, pot impune oprirea tratamentului? | DA/NU |

Sunt de acord cu prelucrarea datelor cu caracter personal, în conformitate cu prevederile Regulamentului (UE) nr. 679/2016 al Parlamentului European și al Consiliului Uniunii Europene privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor) și cu prevederile legale în vigoare, în scopul acordării asistenței medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate din România.

Data ..... Semnătura pacientului .....

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 367 cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

#### **I. Indicația 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**

- Pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază.

##### **2. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **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 puțin de 6 ore, aceasta trebuie administrată și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Dacă o doză este omisă timp de peste 6 ore, aceasta trebuie omisă și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Tratamentul cu asciminib trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

#### **Modificările dozei din cauza reacțiilor adverse**

Doza inițială 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 funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală conform Tabelului 1.

Administrarea Asciminib trebuie întreruptă definitiv la pacienții 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 reacțiilor adverse**

| <b>Reacție adversă</b>                                                      | <b>Modificarea dozei</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trombocitopenie și/sau neutropenie</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| NAN < $1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite < $50 \times 10^9/l$ | Se întrerupe administrarea asciminib până când $NAN \geq 1 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ .<br>Dacă se rezolvă:<br>- În interval de 2 săptămâni: se reia la doza inițială.<br>- După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă.<br>Pentru trombocitopenie și/sau neutropenie severe recurente, se oprește administrarea asciminib până la $NAN \geq 1 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ , apoi se reia la doză redusă. |
| <b>Creșterea asimptomatică a amilazei și/sau lipazei</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Creștere > $2,0 \times LNS$                                                 | Se întrerupe administrarea asciminib până când < $1,5 \times LNS$ .<br>- Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doză redusă, se întrerupe definitiv.<br>- Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare pentru a se exclude pancreatita.                                                                                                                                                                            |
| <b>Reacții adverse de natură non-hematologică</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Reacții adverse de gradul 3 sau peste <sup>1)</sup>                         | Se întrerupe administrarea asciminib până se revine la gradul 1 sau sub acest grad.<br>- Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă.<br>- Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară

<sup>1)</sup> Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI CTCAE) v 4.03.

#### **Mielosupresie**

Trebuie efectuate hemoleucograme complete la intervale de două săptămâni în primele 3 luni de tratament și apoi lunar sau după cum este clinic indicat. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale mielosupresiei.

În funcție de severitatea trombocitopeniei și/sau neutropeniei, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv conform Tabelului 1 .

#### Toxicitate pancreatică

Valorile lipazei și amilazei serice trebuie evaluate lunar pe durata tratamentului cu asciminib sau după cum este indicat clinic.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale toxicității pancreatice.

Trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă la pacienții cu pancreatită în antecedente.

Dacă creșterile valorilor lipazei și amilazei serice sunt însoțite de simptome abdominale, tratamentul trebuie întrerupt temporar și trebuie avute în vedere teste adecvate de diagnosticare pentru a exclude pancreatita.

În funcție de severitatea creșterilor valorilor lipazei și 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 și monitorizarea în timpul tratamentului după cum este clinic indicat. Trebuie corectate hipokaliemia și hipomagneziemia înainte de administrarea asciminib și monitorizate în timpul tratamentului după cum este clinic indicat.

Trebuie procedat cu precauție la administrarea asciminib concomitent cu medicamente cu risc cunoscut de inducere a torsadei vârfulor .

#### Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială și alți factori de risc cardiovascular trebuie monitorizați și gestionați regulat, utilizând terapiile standard în timpul tratamentului cu asciminib.

#### Reactivarea hepatitei B

Pacienții trebuie testați pentru identificarea infecției HBV înainte de începerea tratamentului cu asciminib.

Purtătorii HBV care necesită tratament cu asciminib trebuie atent monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor infecției active HBV pe întreaga durată a tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei.

#### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **IV. Monitorizarea răspunsului**

- Definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se fac conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

### **V. Criterii de întrerupere**

- Intoleranță la tratament;
- Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

### **VI. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 368 cod (L01EH03): DCI TUCATINIBUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

## **I. Indicația terapeutică**

### **Cancer mamar HER2 pozitiv**

Tucatinibum în asociere cu Trastuzumabum și Capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, în stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale 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 performanță ECOG 0-2;
- probe biologice care să permită administrarea în condiții de siguranță;
- 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 puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

### **2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- 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 apariția toxicității inacceptabile.

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tucatinibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP2C8. Tucatinibul este un inactivator pe bază de metabolizare al CYP3A și inhibă transportorii renali ai metforminei și creatininei.

Tucatinibul este un substrat al gp-P.

Inductori ai CYP3A/CYP2C8 - administrarea de tucatinib concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A și moderat al CYP2C8) a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inductori puternici ai CYP3A sau moderați ai CYP2C8, cum sunt rifampicina, fenitoina, sunătoarea sau carbamazepina, trebuie evitată, întrucât poate duce la diminuarea activității tucatinibului.

Inhibitori ai CYP2C8 - administrarea de tucatinib concomitent cu gemfibrozil (un inhibitor puternic al CYP2C8) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C8, cum este gemfibrozilul, trebuie evitată, întrucât poate duce la creșterea riscului de toxicitate a tucatinibului. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP2C8 nu poate fi evitată, doza inițială de tucatinib trebuie redusă la 100 mg, administrată oral de două ori pe zi. După 3 timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8, trebuie reluată administrarea dozei de tucatinib utilizate anterior inițierii inhibitorului. Monitorizarea pentru toxicitate cauzată de Tucatinib trebuie intensificată în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP2C8.

Inhibitori ai CYP3A - administrarea tucatinib concomitent cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani. Utilizarea tucatinibului nu a fost investigată la pacienți cu vârsta peste 80 ani.

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată. Nu este recomandată administrarea la pacienți cu clearance al creatininei  $< 30$  ml/min.

Insuficiență hepatică - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 200 mg administrată oral de două ori pe zi.

Existența 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 și să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament. De asemenea, pacienților de sex masculin cu parteneri aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament.

Tucatinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului atunci când se evaluează capacitatea acestuia de a îndeplini sarcini care impun judecată, abilități 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 și capecitabină. Pentru informații suplimentare, consultați

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și 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 obișnuit.

#### **Modificarea dozei**

Modificările recomandate ale dozelor de tucatinib la pacienții cu reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1. Consultați RCP aferente medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină, pentru modificările dozelor pentru toxicitățile care se suspectează a fi cauzate de aceste tratamente.

**Tabelul 1: Recomandări de reducere a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse**

| <b>Nivelul dozei</b>      | <b>Doza de Tucatinib</b>               |
|---------------------------|----------------------------------------|
| Doza inițială 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 <sup>1)</sup> |

<sup>1)</sup> Administrarea Tucatinib trebuie oprită definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

Pentru recomandări de modificare a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse consultați RCP-ul produsului.

#### **IV. Monitorizare:**



- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului;
- Pacienții cu deficiență completă sau parțială de dihidro-pirimidin-dehidrogenază (DPD) au risc crescut de toxicități severe și fatale în cursul tratamentului cu Capecitabină - toți pacienții 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;
- reacții 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 condiționarea ambalajului care, atât pentru concentrația de 150 mg cât și pentru concentrația de 50 mg asigură tratamentul pentru 21 de zile.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 369 cod (L01FA01): DCI RITUXIMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> 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 prezența de bule flasce și eroziuni, localizate la nivelul mucoaselor și a tegumentului, histologic prin bule intraepidermale suprabazale, iar imunologic prin autoanticorpi orientați împotriva desmogleinelor 1 și 3. Este o afecțiune rară, incidența variind între 0,076 și 1,62/100 000 locuitori/an, în funcție de populația studiată. La majoritatea pacienților severitatea leziunilor se corelează cu nivelele de autoanticorpi anti-deemogleine 1 și 3. Evoluția pemfigusului vulgar este imprevizibilă, fără tendință la vindecarea spontană a leziunilor. Înainte de utilizarea corticosteroizilor pacienții decedau în 1-3 ani. Odată cu instituirea corticoterapiei și a imunosupresoarelor, prognosticul s-a îmbunătățit simțitor, dar pemfigusul rămâne o boală cu mortalitate semnificativă, de aproximativ 10% la pacienții urmăriti timp de 10 ani. Riscul de deces la pacienții cu pemfigus este de 3,3 ori mai mare față de populația generală. Cauzele majore de deces sunt suprainfecția leziunilor, tulburările hidroelectrolitice și imunosupresia indusă de terapie

#### **I. Indicația terapeutică**

Tratamentul pacienților cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever

##### **Scoruri de severitate**

Scorul PDAI (Pemphigus Disease Area Index - anexa 1) evaluează extinderea și severitatea leziunilor de la nivelul mucoaselor și a pielii.

Formele de severitate ale PV în funcție de PDAI:

- forma ușoară PDAI  $\leq 15$
- forma moderată PDAI  $> 15 \leq 45$
- forma severă PDAI  $> 45$

Scorul DLQI (Dermatology Life Quality Index - anexa 2) evaluează impactul bolii asupra calității vieții. Un scor DLQI  $\geq 10$  indică o afecțiune severă.

#### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru rituximab:**

- pacientul suferă de pemfigus vulgar ( forma moderat-severă PDAI > 15)

și

- DLQI  $\geq$  10

și

- pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapia cu rituximab

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:

îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- nu se obține controlul bolii (nu mai apar leziuni noi, iar cele existente încep să se epitelizeze)

după cel puțin 3 săptămâni de la inițierea 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 ciclofosamidă 1 - 2 mg/kg/zi sau micofenolat mofetil 2 g/zi

sau

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

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- sunt cu o boală cu recădere rapidă

### **2. Criterii de excludere din tratamentul cu rituximab pentru pacienții cu pemfigus vulgar**

- pacienți cu forme ușoare de boală și cu răspuns satisfăcător la tratamentul cu alte terapii

sistemice

- insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă.

- infecții severe active

- pacienți cu status imun afectat sever

- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți

### **III. Diagnosticul pacientului cu pemfigus vulgar**

Diagnosticul pacientului cu PV se bazează pe anamneză, examen clinic, examen histologic, imunofluorescență directă și ELISA.

- anamneza și examenul clinic vor include data debutului bolii, simptome subiective de durere, prurit, disfagie, disurie, afectare genitală, ORL și oculară. Se vor evalua posibile comorbidități cardiovasculare, metabolice, oncologice, infecțioase și endocrinologice pentru posibili factori de risc ai tratamentului cu corticosteroizi sistemici, medicamente imunosupresoare și rituximab.

Anamneza va decela posibile tratamente cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină, beta-blocanți, cefalosporine, fenilbutazonă, piritinol și tiopronină, implicate în pemfigusul indus de medicamente. Evaluarea severității leziunilor se va face prin PDAI, iar impactul asupra calității vieții prin DLQI.

- examen histopatologic din leziunea de pemfigus evidențiază acantoliza intraepidermică suprabazală.

- imunofluorescența directă se realizează din pielea perilezională indică depunerile de IgG și C3 pe suprafața keratinocitelor cu aspectul patognomonic de rețea.

- ELISA pune în evidență nivelele de autoanticorpi anti- desmogleină 3 (PV localizat pe mucoase) și anticorpi anti-desmogleină 3/antidesmogleină 1 (PV cutaneo-mucos). Trusele valabile sunt MBL sau Euroimmun.

- pentru inițierea și monitorizarea tratamentului cu rituximab sunt necesare următoarele investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și 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 și sediment urinar, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La inițierea terapiei cu rituximab pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu PV în tratament cu rituximab. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

#### **IV. Tratament**

##### **Tratamentul pacientului cu PV**

Strategia terapeutică la pacienții cu PV trebuie să obțină controlul bolii, adică să oprească apariția de leziuni noi și să conducă la epitelizarea celor existente. Alte obiective importante sunt prevenirea recurențelor, limitarea efectelor secundare ale tratamentului și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Tratamentul constă în corticoterapie sistemică singură sau în asociere cu medicamente imunosupresoare. Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbție.

**Corticoterapia sistemică** reprezintă medicația principală în tratamentul PV. Se administrează prednison în doză de 1 - 3 mg/kg/zi. Această doză este menținută până se obține controlul bolii apoi prednisonul se scade progresiv cu 5 - 10 mg pe săptămână. Se poate utiliza și altă medicație cortizonică sistemică cu doza în echivalență. Schema este orientativă, fiind necesară particularizarea ei în funcție de severitatea bolii, bolile asociate și 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 crește la doza indicată. Doza va fi adaptată în funcție de activitatea tiopurin metiltransferazei.

**Micofenolat mofetil** se administrează în doză de 2 g/zi divizată în două prize,. Pentru o toleranță gastrointestinală mai bună se preferă creșterea 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 potențial toxic mai mare decât azatioprina și micofenolat mofetil.

Medicația imunosupresoare se asociază pentru a putea reduce mai rapid corticoterapia sistemică și evitarea efectelor adverse severe ale acesteia. Înainte de a începe tratamentul cu medicație imunosupresoare se va evalua pacientul pentru a evita o reactivare a unei boli infecțioase cronice de tip hepatită virală, tuberculoză sau infecție cu HIV.

Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbție.

##### **Tratamentul cu rituximab la pacienții cu PV moderat-sever**

**Rituximab-ul** este un anticorp monoclonal împotriva celulelor B care exprimă antigenul de suprafață CD20. Efectele terapeutice constau în depleția celulelor B CD20+ ca sursă de autoanticorpi și reducerea indirectă a limfocitelor T CD4+ ca celule cu rol în prezentarea

antigenului. Ultimele ghiduri internaționale recomandă rituximab ca tratament de primă alegere la pacienții cu PV moderat-sever.

### **Consimțământul pacientului**

Anterior inițierii tratamentului cu rituximab fiecare pacient trebuie să semneze o declarație de consimțământ informat (anexa 4) care atestă faptul că pacientul a luat la cunoștință toate informațiile cu privire la beneficiile și riscurile asociate terapiei cu acest medicament.

### **Evaluare pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat înainte de de inițierea tratamentului cu rituximab (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                       | PDAI, DLQI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Starea generală                         | Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Analize de laborator                    | Hemoleucograma completă<br>VSH<br>CRP<br>Uree<br>creatinină<br>ionogramă (Na, K)<br>ASAT<br>ALAT<br>GGT<br>FA<br>Glicemie<br>Antigen HBs,<br>Anticorpi anti-VHC<br>Ex sumar urină<br><br>Opțional: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3</li><li>• IgG Cytomegalovirus (CMV)</li><li>• IgG Herpes simplex virus (HSV)</li><li>• IgG Parvovirus B19</li><li>• IgG Varicella zoster virus</li><li>• IgG West Nile Virus</li></ul> |
| Infecția TBC                            | IDR la PPD/Quantiferon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Radiografie pulmonară                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

\*) Medicul curant va decide efectuarea acestor investigații ținând cont de simptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice și modificările decelate la examenul obiectiv.

### **Evaluarea siguranței și eficacității terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic și paraclinic pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică **la 3 luni** de la inițierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigații:

|                                         |                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                       | PDAI                                                                                                                                                                                                                      |
|                                         | DLQI                                                                                                                                                                                                                      |
| Starea generală                         | Semne și simptome<br>Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                                                                                                                                                          |
| Analize de laborator                    | Hemoleucograma completă<br>VSH<br>CRP<br>Uree,<br>creatinină<br>ionogramă (Na,K)<br>ASAT<br>ALAT<br>GGT<br>FA<br>Glicemie<br>Sumar și sediment urinar<br>Opțional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului                                                                                                                                                                               |

În continuare, evaluarea siguranței și eficienței terapeutice se va face **la 6 luni**, cu excepția cazurilor la care apar recăderi sau efecte adverse.

#### **Prima evaluarea pentru atingerea țintei terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea țintei terapeutice și stabilirea siguranței terapeutice 3 luni de la inițierea terapiei cu rituximab.

Ținta terapeutică se definește prin:

- Reducerea cu 50% a scorului PDAI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a obține remisiunea completă a leziunilor și
- Reducerea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

|                      |                                                                                        |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii    | Scorurile PDAI și DLQI                                                                 |
| Stare generală       | Semne și simptome<br>Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                       |
| Analize de laborator | Hemoleucograma<br>VSH<br>CRP<br>Uree<br>creatinină<br>ionogramă (Na,K)<br>ASAT<br>ALAT |

|                                         |                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | GGT<br>FA<br>Glicemie<br>Ex. sumar urină<br>Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3 |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului                                                                      |

### **Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței tratamentului**

| Parametrii                              | Descriere                                                                                                                                                                                                   | Interval de monitorizare |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Severitatea bolii                       | Scoruri PDAI și DLQI                                                                                                                                                                                        | 6 luni                   |
| Stare generală                          | Semne și simptome<br>Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                                                                                                                                            | 6 luni                   |
| Analize de laborator                    | Hemoleucograma<br>VSH<br>CRP<br>Uree<br>Creatinină<br>Ionogramă (Na, K)<br>ASAT<br>ALAT<br>GGT<br>FA<br>Glicemie<br>Ex. sumar urină<br>Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3 | 6 luni                   |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului                                                                                                                                                                 |                          |

### **Modul de administrare al tratamentului cu rituximab**

#### **Premedicația**

Aceasta trebuie administrată cu o oră înainte de perfuziei de Rituximab și conține:

- antipiretic - Paracetamol 1 g oral
- antihistaminice de generația a doua
- Prednison 100 mg oral sau altă medicație cortizonică sistemică în doza echivalentă

#### **Doza**

Se administrează inițial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5 - 1g la 6, 12 și 18 luni în funcție de evaluarea clinică și nivelul anticorpilor anti-desmogleină 3 și 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 și 3 se mențin înalte.

#### **Mod de administrare**

Se dizolvă rituximab-ul 1000 mg în 1000 ml soluție 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 și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 6 ore.

La următoarea perfuzie se va administra aceeași premedicație, 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 și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 3 ore și 15 minute.

Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacțiilor severe precum bronhospasm, dispnee severă și hipoxie.

#### **Evaluarea tratamentului - calendarul evaluărilor**

1. Evaluarea pre-tratament
2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice
3. Opțional determinarea nivelului 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, inițial la 2 - 4 săptămâni până la obținerea controlului bolii, în cazul pacienților tratați cu rituximab și corticoterapie sistemică
5. Odată cu obținerea controlului bolii monitorizarea răspunsului clinic și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 4 - 8 săptămâni până la sistarea terapiei asistemică cu cortizon
6. Odată ce tratamentul sistemic cu cortizon a fost oprit urmărirea pacienților va fi efectuată la un interval de 3 - 6 luni, până la obținerea controlului complet al bolii

#### **Evaluarea pre-tratament**

Anterior inițierii tratamentului cu rituximab pacientul trebuie evaluat prin următoarele investigații:

| <b>Severitatea bolii</b>    | <b>PDAI, DLQI</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Starea generală</b>      | Semne și simptome<br>Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Analize de laborator</b> | Hemoleucograma<br>VSH<br>CRP<br>Uree, creatinină, ionogramă<br>ASAT, ALAT, GGT, FA<br>Glicemie<br>Antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-VHC<br>Serologie HIV<br>Sumar și sediment urinar<br><br>Opțional: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3</li><li>• IgG Cytomegalovirus (CMV)</li></ul> |

|                                                |                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG Herpes simplex virus (HSV)</li> <li>• IgG Parvovirus B19</li> <li>• IgG Varicella zoster virus</li> <li>• IgG West Nile Virus</li> </ul> |
| <b>Infecția TBC</b>                            | Radiografie pulmonară, Quantiferon                                                                                                                                                    |
| <b>Alte analize de laborator semnificative</b> | În funcție de particularitățile pacientului                                                                                                                                           |

\*) Medicul curant va decide efectuarea acestor investigații ținând cont de simptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice și modificările decelate la examenul obiectiv.

În evaluarea pacienților cu pemfigus vulgar, anterior inițierii tratamentului cu rituximab trebuie să fie documentate următoarele aspecte:

- anamneza cu istoricul bolii și precizarea detaliată a simptomelor acesteia
- specificarea antecedentelor personale patologice: hematologice, oncologice, cardiovasculare, infecțioase, etc
- antecedentele personale fiziologice: sarcină, alăptare, contracepție
- medicația administrată de fond
- identificarea medicamentelor care pot să contribuie la declanșarea bolii (inhibitorii enzimei de conversie, penicilamină, blocanții ai receptorilor angiotensinei, beta-blocante, cefalosporine, fenilbutazona, rifampicină, piritinol, tiopronina)
- calendarul vaccinărilor, necesitatea administrării unor vaccinuri vii care trebuie administrate anterior inițierii tratamentului.
- examen obiectiv

Dacă pacientul prezintă afecțiuni neoplazice este necesar avizul oncologic anterior inițierii tratamentului cu rituximab. La fel și în cazul unor afecțiuni hematologice este necesar avizul medicului de specialitate anterior inițierii terapiei cu rituximab.

#### **Evaluarea siguranței și eficacității terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic și paraclinic pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică **la 3 luni** de la inițierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigații:

|                                                |                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Severitatea bolii</b>                       | Scoruri clinice PDAI, DLQI                                                                                                                                                                     |
| <b>Starea generală</b>                         | Semne și simptome<br>Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                                                                                                                               |
| <b>Analize de laborator</b>                    | Hemoleucograma<br>VSH<br>CRP<br>Uree, creatinină, ionogramă<br>ASAT, ALAT, GGT, FA<br>Glicemie<br>Sumar și sediment urinar<br>Opțional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 |
| <b>Alte analize de laborator semnificative</b> | În funcție de particularitățile pacientului                                                                                                                                                    |

#### **Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice**



Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea țintei terapeutice și stabilirea siguranței terapeutice **la 3 luni** de la inițierea terapiei cu rituximab.

|                                                |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Severitatea bolii</b>                       | Scorurile PDAI și DLQI                                                                                                                                                                          |
| <b>Stare generală</b>                          | Semne și simptome<br>Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                                                                                                                                |
| <b>Analize de laborator</b>                    | Hemoleucograma<br>VSH<br>CRP<br>Uree, creatinină, ionogramă<br>ASAT, ALAT, GGT, FA<br>Glicemie<br>Sumar și sediment urinar<br>Opțional anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și antidesmogleină 3 |
| <b>Alte analize de laborator semnificative</b> | În funcție de particularitățile pacientului                                                                                                                                                     |

#### Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței tratamentului

| Parametrii                                     | Descriere                                                                                                                                                                                         | Interval de monitorizare |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Severitatea bolii</b>                       | Scoruri PDAI și DLQI                                                                                                                                                                              | 6 luni                   |
| <b>Stare generală</b>                          | Semne și simptome<br>Greutate<br>Înălțime<br>IMC                                                                                                                                                  | 6 luni                   |
| <b>Analize de laborator</b>                    | Hemoleucograma<br>VSH<br>CRP<br>Uree, creatinină, ionogramă<br>ASAT, ALAT, GGT, FA<br>Glicemie<br>Sumar și sediment urinar<br>Opțional - anticorpii (IgG) antidesmogleină 1 și anti-desmogleină 3 | 6 luni                   |
| <b>Alte analize de laborator semnificative</b> | În funcție de particularitățile pacientului                                                                                                                                                       |                          |

#### Reacții adverse ale terapiei cu rituximab

| Efect advers                 | Foarte frecvent                                   | Frecvent                                        |
|------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Infecții și infestări</b> | Infecție la nivelul tractului respirator superior | Infecție cu virus herpetic<br><br>Herpes zoster |

|                                                                            |                                 |                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            |                                 | Herpes bucal<br>Conjunctivită<br>Rinofaringită<br>Candidoză bucală<br>Infecție la nivelul tractului urinar |
| <b>Neoplasme benigne, maligne</b>                                          |                                 | Papilom cutanat                                                                                            |
| <b>Tulburări psihice</b>                                                   | Tulburare depresivă persistentă | Depresie majoră<br>Iritabilitate                                                                           |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                                     | Cefalee                         | Amețeală                                                                                                   |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                                  |                                 | Tahicardie                                                                                                 |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                                        |                                 | Durere la nivelul abdomenului superior                                                                     |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                      | Alopecie                        | Prurit<br><br>Urticarie<br>Erupții cutanate/rash                                                           |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>            |                                 | Fatigabilitate<br><br>Astenie<br>Pirexie                                                                   |
| <b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b> | Reacții legate de perfuzie*)    |                                                                                                            |

\*) Reacții legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greață, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută și exantem tranzitoriu/erupție pruriginoasă.

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Dat fiind faptul că au fost raportate cazuri foarte rare de LMP cu evoluție letală ca urmare a utilizării rituximabului, pacienții trebuie să fie monitorizați 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 și simptome neurologice și psihiatrice trebuie să efectueze cât mai repede un consult de specialitate și să prezinte avizul medicului specialist.

#### Reacții legate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacții legate de perfuzie (IRR), asociate cu eliberarea de citokine și/sau alți mediatori chimici.

Cele mai frecvente simptome sunt cefalea, pruritul, iritația faringiană, eritemul facial, exantemul, urticaria, hipertensiunea arterială și febra. Incidența IRR este mai frecventă la administrarea primei perfuzii cu rituximab, frecvența 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 soluțiilor saline, a bronhodilatatoarelor și glucocorticoizilor.

#### Tulburări cardiace

Se impune monitorizarea atentă a pacienților cu boli cardiace dat fiind faptul că au fost observate episoade de angină pectorală, aritmii, insuficiență cardiacă și infarct miocardic la pacienții tratați cu rituximab și avizul medicului specialist.

#### Infecții

Celulele B, ținta terapiei cu rituximab, joacă un rol important în menținerea unui răspuns imun normal, astfel, pacienții tratați cu acest medicament prezintă un risc crescut de infecții. Pe durata tratamentului cu rituximab pacienții pot să dezvolte infecții grave, cu risc letal. Rituximab nu trebuie administrat pacienților cu infecții active severe, precum tuberculoză, infecții oportuniste și sepsis, sau la pacienții sever imunocompromiși. O atenție deosebită este necesară în cazul pacienților cu antecedente de infecții cronice, recurente sau cu patologii care îi predispun la infecții severe.

#### Infecții cu hepatita B

În cazul unor pacienți tratați cu rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv cu evoluție letală.

Înainte de inițierea tratamentului cu rituximab, toți pacienții trebuie investigați prin determinarea antigenului de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs).

Pacienții care prezintă hepatite B activă nu trebuie tratați cu rituximab.

În cazul pacienților cu serologie pozitivă pentru virusul hepatitei B se impune evaluarea acestora și avizul medicului specialist.

#### Neutropenie cu debut întârziat

Determinarea valorii neutrofilelor sanguine se impune înaintea fiecărei infuzii cu rituximab, și regulat până la 6 luni de la întreruperea tratamentului, și ulterior în cazul apariției semnelor și/sau simptomelor de infecție.

#### Afecțiuni cutanate

Au fost raportate afecțiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică) și sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluție letală. Aceste evenimente impun întreruperea permanentă a tratamentului cu rituximab.

#### Imunizare

Medicul trebuie să evalueze statusul vaccinal al pacienților candidați pentru terapia cu rituximab, și să se asigure că aceștia sunt imunizați conform ghidurilor în vigoare.

**Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de prima administrare de rituximab.**

**Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii pe durata terapiei cu rituximab.**

Pacienților tratați cu rituximab li se pot administra vaccinuri inactivate, însă rata de răspuns la acestea poate să fie scăzută.

Vaccinarea cu vaccinuri inactivate a pacienților aflați sub tratament cu rituximab trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de următoarea administrare a acestuia.

#### Malignitate

Datele actuale nu sugerează existența unui risc crescut de dezvoltare a neoplaziilor în contextul administrării de rituximab. Cu toate acestea nu poate să fie exclus cu certitudine riscul de dezvoltare al tumorilor solide.

#### **V. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceștia au obligația de a introduce pacientul în Registrul Național 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 |
|                        | <b>0</b> absent<br><b>1</b> 1 - 3 leziuni, cel mult una > 2 cm, nici una > 6 cm<br><b>2</b> 2 - 3 leziuni, cel puțin două > 2 cm, nici una > 6 cm<br><b>3</b> > 3 leziuni, nici una > 6 cm<br><b>5</b> > 3 leziuni, și/sau cel puțin una > 6 cm<br><b>10</b> > 3 leziuni, și/sau cel puțin una > 16 cm sau întreaga zonă | Nr. leziuni dacă $\leq 3$ | 0 absent<br>1 prezent                                     |
| Urechi                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Nas                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Restul feței           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Gât                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Torace anterior        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Abdomen                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Torace posterior, fese |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Brațe și antebrațe     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Mâini                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Coapse și gambe        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Picioare               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Zona genitală          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                           |
| Total cutanat          | /120                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           | /12                                                       |

| Scalp                | Activitate                                                                                                                                              |                           | Afectare                                                  |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Localizare anatomică | Eroziuni/bule sau eritem nou apărut                                                                                                                     | Nr. leziuni dacă $\leq 3$ | Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional |
|                      | <b>0</b> absent<br><b>1</b> un cadran<br><b>2</b> două cadrane<br><b>3</b> trei cadrane<br><b>4</b> tot scalpul<br><b>10</b> cel puțin o leziune > 6 cm |                           | <b>0</b> absent<br><b>1</b> prezent                       |
| Total scalp          | /10                                                                                                                                                     |                           | /1                                                        |

| Mucoase | Activitate |  | Afectare |
|---------|------------|--|----------|
|---------|------------|--|----------|

| Localizare anatomică         | Eroziuni/bule                                                                                                                                |                           |  |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--|
|                              | <b>0</b> absent<br><b>1</b> o leziune<br><b>2</b> 2 - 3 leziuni<br><b>5</b> > 3 leziuni sau 2 leziuni > 2 cm<br><b>10</b> întreaga suprafață | Nr. leziuni dacă $\leq 3$ |  |
| Ochi                         |                                                                                                                                              |                           |  |
| Nas                          |                                                                                                                                              |                           |  |
| Mucoasa bucală               |                                                                                                                                              |                           |  |
| Palatul dur                  |                                                                                                                                              |                           |  |
| Palatul moale                |                                                                                                                                              |                           |  |
| Mucoasa gingivală superioară |                                                                                                                                              |                           |  |
| Mucoasa gingivală inferioară |                                                                                                                                              |                           |  |
| Limba                        |                                                                                                                                              |                           |  |
| Planșeul 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 Vieții)

Nume și 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 ați simțit senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau sensibilitate la nivelul pielii? | Foarte mult ?<br>Mult ?<br>Puțin ?<br>Deloc ? |
| 2. În ultima săptămână, cât ați fost de jenat(ă) sau conștient(ă) de boala dv. de piele?                                      | Foarte mult ?<br>Mult ?<br>Puțin ?<br>Deloc ? |
| 3. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele mersul la                                                    | Foarte mult ?                                 |

|                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| cumpărături sau îngrijirea casei sau a grădinii?                                                                                                                                                    | Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/>                                                               |
| 4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat boala dv. de piele hainele cu care v-ați îmbrăcat?                                                                                                 | Foarte mult <input type="checkbox"/><br>Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/>                       |
| 5. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele activitățile sociale sau de relaxare?                                                                                              | Foarte mult <input type="checkbox"/><br>Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/>                       |
| 6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat boala dv. de piele să practicați un sport?                                                                                                       | Foarte mult <input type="checkbox"/><br>Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/>                       |
| 7. În ultima săptămână, boala dv. de piele v-a împiedicat la serviciu sau la studii?<br>Dacă "Nu", în ultima săptămână, cât de mult a fost boala dv. de piele o problemă la serviciu sau la studii? | Da <input type="checkbox"/><br>Nu <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/><br>Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> |
| 8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat boala dv. de piele dificultăți cu partenerul(a) sau cu oricare dintre prietenii apropiați sau rudele dv.?                                             | Foarte mult <input type="checkbox"/><br>Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/>                       |
| 9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat dificultăți sexuale boala dv. de piele?                                                                                                               | Foarte mult <input type="checkbox"/><br>Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/>                       |
| 10. În ultima săptămână, cât de multe probleme v-a creat tratamentul pentru boala dv. de piele, de exemplu prin murdărirea locuinței sau luându-vă prea mult timp?                                  | Foarte mult <input type="checkbox"/><br>Mult <input type="checkbox"/><br>Puțin <input type="checkbox"/><br>Deloc <input type="checkbox"/> Nerelevant <input type="checkbox"/>                       |

### Anexa Nr. 3

## FIȘA DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE A PACIENTULUI CU PEMFIGUS VULGAR FORMĂ MODERAT-SEVERĂ AFLAT ÎN TRATAMENT CU RITUXIMAB

### Date generale

Nume ..... Prenume .....  
 Data nașterii \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Vârsta \_\_ Sex F/ M  
 CNP \_\_\_\_\_  
 Adresa .....  
 Număr de telefon .....  
 Adresă de e-mail .....

Medic de familie.....

**Medic curant dermatolog**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa:

Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂȚI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare fiecărei rubrici, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii)

| Afecțiune                                                                        | DA/NU | Diagnostic<br>lună/an | Evoluție/<br>Tratament<br>actual |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|----------------------------------|
| <b>Infecții acute</b>                                                            |       |                       |                                  |
| <b>Infecții recidivante/persistente</b>                                          |       |                       |                                  |
| <b>TBC</b> (tratament actual, tratament anterior, ultima evaluare pneumologică)  |       |                       |                                  |
| <b>HTA</b> (grad, tratament, controlul bolii, ultimul control cardiologic)       |       |                       |                                  |
| <b>Boala ischemică coronariană</b> (grad, ultimul control cardiologic)           |       |                       |                                  |
| <b>Insuficiență cardiacă congestivă</b> (NYHA, ultimul control cardiologic)      |       |                       |                                  |
| <b>AVC</b> (ultimul control neurologic)                                          |       |                       |                                  |
| <b>Boli demielinizante</b> (ultimul control neurologic)                          |       |                       |                                  |
| <b>Epilepsie</b> (ultimul control neurologic)                                    |       |                       |                                  |
| <b>Alte afecțiuni neurologice</b> (ultimul control neurologic)                   |       |                       |                                  |
| <b>Boli hematologice</b> (ultimul control hematologic)                           |       |                       |                                  |
| <b>Boli alergice</b>                                                             |       |                       |                                  |
| <b>Neoplazii</b> (ultimul control oncologic)                                     |       |                       |                                  |
| <b>Boli renale</b> (ultimul control nefrologic)                                  |       |                       |                                  |
| <b>Boli hepatice</b> (ultimul control gastroenterologic)                         |       |                       |                                  |
| <b>Diabet zaharat</b> (tip I sau II, ultimul control diabetologic)               |       |                       |                                  |
| <b>Afecțiuni musculoscheletale</b>                                               |       |                       |                                  |
| <b>Intervenții chirurgicale</b>                                                  |       |                       |                                  |
| <b>Alte afecțiuni cutanate</b>                                                   |       |                       |                                  |
| <b>Alte boli semnificative și ultimul control efectuat la medicul specialist</b> |       |                       |                                  |

**II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PEMFIGUS VULGAR**

Diagnostic cert de pemfigus vulgar: anul \_\_\_\_ luna \_\_\_\_

Data debutului: anul \_\_\_\_ luna \_\_\_\_

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, serologic și de IFD, în original sau copie, cu parafa și semnătura medicului anatomopatolog și autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Raportul medical cu vaccinările pacientului trebuie de asemenea anexată formularului de inițiere a terapiei cu rituximab.

### III. TERAPII SISTEMICE URMATE ANTERIOR INIȚIERII RITUXIMABULUI

Se completează în momentul vizitei pre-tratament

| Medicament | Doza | Data inițierii | Data opririi | Observații*) |
|------------|------|----------------|--------------|--------------|
|            |      |                |              |              |
|            |      |                |              |              |
|            |      |                |              |              |

\*) motivul opririi, eficiența/ineficiența terapeutică, efecte adverse

### IV. TERAPII SISTEMICE ACTUALE

| Medicament | Doza | Data inițierii terapiei | Observații*) |
|------------|------|-------------------------|--------------|
|            |      |                         |              |
|            |      |                         |              |
|            |      |                         |              |

\*) Evoluție favorabilă/lent favorabilă/staționară/nefavorabilă, efecte adverse

### V. TERAPII TOPICE UTILIZATE ÎN PREZENT

| Preparat topic | Posologie |
|----------------|-----------|
|                |           |
|                |           |
|                |           |

### VI. EVALUARE CLINICĂ

Data \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Înălțime \_\_\_\_ cm

Greutate \_\_\_\_ kg

IMC \_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

| Scor | Inițiere | 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 să conțină semnătura și parafa medicului curant.

| Analiză | Data | Rezultat | Valori de |
|---------|------|----------|-----------|
|---------|------|----------|-----------|



|                                                      |  |  | referință |
|------------------------------------------------------|--|--|-----------|
| Hemoleucograma                                       |  |  |           |
| Nr. Hematii                                          |  |  |           |
| Nr. Leucocite                                        |  |  |           |
| Nr. Trombociți                                       |  |  |           |
| 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<br>Na<br>K                                 |  |  |           |
| Antigen HBs                                          |  |  |           |
| Anticorpi anti-HCV                                   |  |  |           |
| Ex. sumar urină                                      |  |  |           |
| Quantiferon/IDR la PPD                               |  |  |           |
| Radiografie pulmonară                                |  |  |           |
| Opțional serologie anticorpi anti-desmogleine 3 și 1 |  |  |           |
| Alte analize de laborator semnificative              |  |  |           |

## VIII. INIȚIERE

Rituximabum DC.....

Doza .....

### Vizita inițială - Ciclul I

#### DOZA I

##### Premedicația

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<sub>2</sub> = \_\_\_\_\_

### **Modul de administrare al tratamentului cu rituximab**

**Premedicația** trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab:

- antipiretic - Paracetamol 1 g oral
- antihistaminic oral de generația a doua
- Prednison 100 mg oral

### **Doza**

Se administrează inițial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5 - 1 g la 6, 12 și 18 luni în funcție de evaluarea clinică și 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 soluție 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 și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 6 ore.

La următoarea perfuzie se va administra aceeași premedicație, 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 și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 3 ore și 15 minute.

Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacțiilor severe precum bronhospasmul, dispneea severă și hipoxie

| Preparat | Doză | Motivul administrării |
|----------|------|-----------------------|
|          |      |                       |
|          |      |                       |
|          |      |                       |

### **Reacții adverse**

În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

| Reacție adversă legată de perfuzie | Descriere |
|------------------------------------|-----------|
|                                    |           |
|                                    |           |
|                                    |           |

### **DOZA II**

#### **Premedicația**

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<sub>2</sub> = \_\_\_\_\_

| Preparat | Doză | Motivul administrării |
|----------|------|-----------------------|
|          |      |                       |
|          |      |                       |
|          |      |                       |

### Reacții adverse

În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

| Reacție adversă legată de perfuzie | Descriere |
|------------------------------------|-----------|
|                                    |           |
|                                    |           |
|                                    |           |

## IX. CONTINUAREA TERAPIEI CU RITUXIMAB

Interval de administrare rituximab .....

Doza .....

### Premedicația

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<sub>2</sub> = \_\_\_\_\_

| Preparat | Doză | Motivul administrării |
|----------|------|-----------------------|
|          |      |                       |
|          |      |                       |
|          |      |                       |

### Reacții adverse

În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

| Reacție adversă legată de perfuzie | Descriere |
|------------------------------------|-----------|
|                                    |           |
|                                    |           |
|                                    |           |

## X. OPRIREA TRATAMENTULUI CU RITUXIMAB

Vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....  
...

.....

...

Data opririi terapiei: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

#### **XI. REACȚII ADVERSE (RA) LEGATE DE TERAPIA CU RITUXIMAB:**

- orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat:

.....

...

.....

...

#### **XII. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**

Bună DA/ NU

#### **XIII. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....

...

.....

...

#### **Anexa Nr. 4**

#### **FIȘĂ DE INFORMARE ȘI CONSIMȚĂMÂNT PENTRU ADMINISTRAREA DE RITUXIMAB**

Subsemnatul/Subsemnata ....., CNP....., telefon ....., m-am prezentat din proprie voință, liber de orice constrângere și am solicitat stabilirea diagnosticului și a terapiei adecvate. Privind terapia cu rituximab am fost informat cu privire la:

##### **Indicații:**

Tratamentul pemfigusului vulgar moderat - sever.

##### **Doze și mod de administrare:**

Premedicație profilactică cu antihistaminic, antipiretic și prednison trebuie administrate întotdeauna înaintea fiecărei perfuzii cu rituximab.

##### **Doza recomandată la inițierea 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 întreținere:**

În funcție de răspunsul clinic și rezultatele analizelor de laborator, la 6, 12 și 18 luni și ulterior, dacă este necesar, se va administra o doză de întreținere de 500 mg - 1000 mg rituximab intravenos, perfuzie.

**Tratamentul recurențelor:**

- pacienților li se poate administra o doză de 500 - 1000 mg intravenos.
- trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creșterea 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:**

Reacțiile adverse apărute la pacienții cu pemfigus vulgar tratați cu rituximab sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Reacții adverse legate de tratamentul cu rituximab pentru pemfigus vulgar

| Efect advers                                                               | Foarte frecvent                                   | Frecvent                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecții și infestări</b>                                               | Infecție la nivelul tractului respirator superior | Infecție cu virus herpetic<br>Herpes zoster<br>Herpes bucal<br>Conjunctivită<br>Rinofaringită<br>Candidoză bucală<br>Infecție la nivelul tractului urinar |
| <b>Neoplasme benigne, maligne</b>                                          |                                                   | Papilom cutanat                                                                                                                                           |
| <b>Tulburări psihice</b>                                                   | Tulburare depresivă persistentă                   | Depresie majoră<br>Iritabilitate                                                                                                                          |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                                     | Cefalee                                           | Amețeală                                                                                                                                                  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                                  |                                                   | Tahicardie                                                                                                                                                |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                                        |                                                   | Durere la nivelul abdomenului superior                                                                                                                    |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                      | Alopecie                                          | Prurit<br>Urticarie<br>Erupții cutanate/rash                                                                                                              |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>            |                                                   | Fatigabilitate<br>Astenie<br>Pirexie                                                                                                                      |
| <b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b> | Reacții legate de perfuzie*)                      |                                                                                                                                                           |

\*) Reacții legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greață, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută și erupție cutanată tranzitorie/erupție pruritică.

**Contraindicații:**

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienți
- infecții severe active

- status imun sever afectat
- insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă

**Interacțiuni medicamentoase:**

În cazul pacienților care prezintă anticorpi umani anti-șoarece sau anti-medicament, dacă s-au observat reacții alergice sau de hipersensibilitate la administrarea altor anticorpi monoclonali pentru diagnostic și tratament.

**Anterior de inițierea tratamentului sunt necesare:**

- consult cardiologic în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă
- hemoleucograma
- uree, creatinină, ionograma, sumar și 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)
- Opțional determinarea anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 sau alte analize considerate

oportune

**Monitorizarea tratamentului:**

- Hemoleucograma completă cu tablou leucocitar
- Uree, creatinina, ionograma, sumar și sediment urinar
- VSH, proteina C reactivă
- ASAT, ALAT, GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală și directă
- Antigen HBs, anticorpi anti-VHC
- Radiografie pulmonară
- Quantiferon
- Opțional monitorizarea nivelului seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la inițierea tratamentului cu rituximab, și ulterior, regulat, la 6 luni sau alte analize considerate oportune

**Declar pe propria răspundere următoarele:**

1. O să respect cu strictețe indicațiile medicului cu privire la tratamentul cu rituximab.
2. Voi informa medicul curant cu privire la toate afecțiunile cronice/acute de care sufăr.
3. O să anunț medicul curant cu privire la orice simptom neurologic apărut pe durata terapiei cu rituximab (de exemplu: stări confuzionale, amețeli, pierderea echilibrului, dificultăți la mers, stări de slăbiciune la nivelul unei jumătăți a corpului, tulburări de vedere precum pierderea vederii sau vedere încețoșată).
4. O să efectuez regulat investigațiile paraclinice necesare pentru monitorizarea tratamentului.
5. Am luat la cunoștință faptul că anterior și 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 și preparate pe baza de plante.

**Rubrică dedicată pacienților de sex feminin la vârstă fertilă.**

**Sarcina și alăptarea:**

**Rituximab-ul străbate bariera fetoplacentară.** Utilizarea rituximabului este contraindicată femeilor însărcinate și celor care ar putea rămâne însărcinate în timpul sau până la 12 luni de la întreruperea tratamentului.

Nu se cunoaște cu exactitate dacă rituximabul se excretă în laptele matern. Pe durata **tratamentului cu rituximab și 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 existența unei sarcini în momentul luării deciziei de inițiere a tratamentului cu rituximab sau la dorința obținerii unei sarcini în viitorul apropiat
2. Mi-a fost adus la cunoștință faptul ca rituximab-ul străbate bariera feto-placentară și că atât pe durata tratamentului cu rituximab cât și 12 luni după încheierea acestuia nu trebuie să rămân însărcinată.
3. Nu o să alăptez pe durata tratamentului cu rituximab și încă 6 luni după terminarea acestuia.
4. Voi folosi metode contraceptive eficiente, fără întrerupere, pe durata tratamentului cu rituximab și pentru încă 12 luni de la terminarea acestuia, fără întrerupere.
5. Voi anunța imediat medicul curant cu privire la următoarele:
  - a. Apariția unei sarcini pe durata tratamentului cu rituximab sau în primele 12 luni de la întreruperea acestuia.
  - b. Absența menstruației.
  - c. Încetarea administrării contraceptivelor orale.
  - d. Existența contactului sexual neprotejat.
6. După întreruperea tratamentului cu rituximab voi efectua teste de sarcină regulat timp de 12 luni.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa 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 poziției nr. 370, cod (L01FX17): DCI SACITUZUMAB  
GOVITECAN\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

**I. Indicația terapeutică**

**1. Cancer mamar triplu negativ**

Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat

anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puțin una pentru boală în stadiu avansat.

## **2. Cancer mamar HR pozitiv/HER2 negativ**

**Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR- pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiul avansat**

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **1. Criterii de includere:**

##### **a) Cancer mamar triplu negativ**

- vârstă peste 18 ani;
  - ECOG 0-2;
  - Pacienți cu cancer mamar nerezecabil, local avansat sau metastatic, triplu negativ, care au utilizat anterior cel puțin două linii de terapie sistemică din care cel puțin una pentru boală în stadiu avansat;
  - Status triplu negativ: receptori hormoni negativi și HER2 negativ - IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-
  - Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.
- Notă: pot beneficia de continuarea tratamentului cu sacituzumab govitecan pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior sacituzumab govitecan, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

##### **b) Cancer mamar HR pozitiv/HER2 negativ**

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2;
- Pacienți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR- pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiul avansat
- Status HER2 negativ: IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH -
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

#### **2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Alte afecțiuni - cardiace, infecțioase, etc. - care, în opinia medicului curant, contraindică utilizarea medicamentului;
- Sarcină sau alăptare;
- Tratament anterior cu inhibitori de topoizomerază I cu excepția cazurilor în care pacientele au beneficiu sub tratament cu inhibitori de topoizomerază I, dar intoleranță sau toxicitate inacceptabilă, situație în care se poate face switch pe alt inhibitor de topoizomerază I.

### **III. Tratament**

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

#### **Dozaj și administrare:**

- Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, ziua 1 și ziua 8 a ciclurilor de tratament de 21 de zile;
- Înainte de administrarea fiecărei doze, se recomandă tratament de prevenire a reacțiilor asociate perfuziei și de prevenire a stărilor de greață și 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 reacții asociate perfuziei

Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită permanent în cazul în care apar reacții asociate perfuziei care pun viața în pericol.

Modificarea dozei pentru reacții adverse

Pentru modificările dozei pentru abordarea reacțiilor adverse în cazul administrării de sacituzumab govitecan consultați RCP-ul produsului. Doza de sacituzumab govitecan nu trebuie crescută din nou după reducerea unei doze ca urmare a reacțiilor adverse apărute.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică - nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $\leq 1,5$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valorile serice ale aspartat-aminotransferazei [AST]/alanin aminotransferazei [ALT]  $< 3$  LSVN). Siguranța sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu a fost stabilită. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu bilirubinemie  $> 1,5$  LSVN sau la pacienții fără metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT  $> 3$  LSVN sau la pacienții cu metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT  $> 5$  LSVN. Utilizarea sacituzumab govitecan trebuie evitată la acești pacienți.

Insuficiență renală - nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\leq 15$  ml/min).

#### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Trasabilitate - pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în foaia de observație clinică.

Neutropenie - Sacituzumab govitecan poate cauza neutropenie severă sau care poate pune viața în pericol. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul în care numărul absolut de neutrofile este mai mic de  $1.500/\text{mm}^3$  în ziua 1 a oricărui ciclu sau dacă numărul de neutrofile este mai mic de  $1.000/\text{mm}^3$  în ziua 8 a oricărui ciclu. Prin urmare, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei cu formulă leucocitară a pacientului, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței febrei neutropenice. Tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și modificarea dozei pot fi necesare din cauza neutropeniei severe.

Diaree - Sacituzumab govitecan poate provoca diaree severă. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței diareei de gradul 3 - 4 în momentul tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar după revenirea la  $\leq$  gradul 1. La debutul diareei și în cazul în care nu este detectată nicio cauză de natură infecțioasă, trebuie inițiat tratamentul cu loperamidă. Pot fi luate și măsuri de sprijin suplimentare (de exemplu, terapia cu lichide și electroliți), conform indicațiilor clinice. La pacienții 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 viața în pericol. La pacienții tratați cu sacituzumab govitecan se recomandă tratament înainte de perfuzie, inclusiv cu antipiretice, blocante ale H1 și H2 sau corticosteroizi (de exemplu 50 mg de hidrocortizon sau echivalent, prin administrare orală sau intravenoasă). Pacienții trebuie ținuți sub observație strictă pentru reacții care pot să apară în timpul fiecărei perfuzii și timp de cel puțin 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 reacție asociată cu perfuzia. În cazul unei reacții anterioare la sacituzumab govitecan, premedicațiile pentru ciclurile ulterioare includ dexametazonă 20 mg PO administrată cu 12 ore și 6 ore înainte de tratament. Pacienții 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 reacții asociate cu perfuzia care pun viața în pericol.

**Greață și 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-HT<sub>3</sub>] sau cu un antagonist al receptorului neurokinină-1 [NK-1], precum și alte medicamente, pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV). Tuturor pacienților trebuie să li se pună la dispoziție medicamente pentru administrare la domiciliu, cu instrucțiuni clare pentru prevenirea și tratarea grețurilor și a vărsăturilor.

Utilizarea la pacienții 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 potențial crescut pentru neutropenie, neutropenie febrilă și anemie și pot prezenta un risc crescut pentru alte reacții adverse în urma inițierii tratamentului cu sacituzumab govitecan. Pacienții cu activitate UGT1A1 redusă cunoscută trebuie monitorizați strict pentru reacții adverse. Când nu se cunoaște acest status, nu este necesară testarea funcției UGT1A1, deoarece abordarea reacțiilor adverse, inclusiv modificările dozei recomandate, va fi identică pentru toți pacienții.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei - femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze. Pacienții de sex masculin cu partener de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Gravidele și 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 inițierea tratamentului cu sacituzumab govitecan.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje - Sacituzumab govitecan are influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, amețeală, oboseală.

#### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se presupune că inhibitorii sau inductorii de UGT1A1 vor crește sau, respectiv, vor scădea expunerea la SN-38.

- Inhibitori ai UGT1A1 - Administrarea concomitentă de sacituzumab govitecan cu inhibitori ai UGT1A1 poate crește incidența reacțiilor adverse, din cauza unei posibile creșteri a expunerii

sistemice la SN-38. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu propofol, ketoconazol, inhibitori ai tirozin kinazei EGFR).

- Inductori ai UGT1A1 - Expunerea la SN-38 poate fi redusă substanțial la pacienții tratați concomitent cu inductori ai enzimei UGT1A1. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați 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 inițierea tratamentului - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora;

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații 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 poziției nr. 371 cod (L04AB04): DCI ADALIMUMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

#### **Introducere**

**Hidradenita Supurativă (H.S.)** este o afecțiune inflamatorie cronică, recurentă, invalidantă care poate debuta cel mai frecvent după pubertate. Se apreciază prevalența ca fiind aproximativ 1% cu o prevalență mai mare la femei decât la bărbați conform literaturii de specialitate. H.S. este o boală multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici dar și tulburări hormonale sau asocieri cu sindrom metabolic. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

#### **1. Indicația terapeutică**

Tratamentul Hidradenitei Supurative active, moderate până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional

#### **Scoruri și 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 puțin pentru clasificarea inițială într-un grad de severitate, cea mai utilizată este clasificarea Hurley cu cele trei stadii de severitate. Se recomandă, în vederea evaluării succesului sau eșecului terapeutic menționarea valorilor inițiale și a scorurilor HiSCR și IHS4.

Clasificarea Hurley:

- Stadiul I - noduli inflamatori, abcese unice sau multiple, fără traiecte sinuoase (fistulizare) și fără cicatrice

- Stadiul II - abcese recurente cu traiecte sinuoase unice sau multiple (fistule) și cicatrice

- Stadiul III - afectare difuză sau aproape difuză, cu cicatrici extinse, numeroase fistule și abcese interconectate

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se considera afecțiune severă la un scor mai mare sau egal cu 10.

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani):**

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severă (Hurley II) de peste 6 luni
- și
- $DLQI \geq 10$
- și
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:  
îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
  - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 3 luni de la inițierea tratamentului și
  - îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 3 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
    - o antibioterapie sistemică
    - o retinoizi aromatici sistemici
- sau
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
- sau
- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
- sau
- sunt cu o boală cu recădere rapidă sau necesită intervenții chirurgicale repetate
- și
- managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală

### **2. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți cu vârste cuprinse între 12 - 17 ani:**

- pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severă (Hurley II) de peste 3 luni
- și
- $cDLQI \geq 10$
- și
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:  
îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
  - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și
  - îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
    - o antibioterapie sistemică

o retinoizi aromatici sistemici

**sau**

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

**sau**

- pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

**sau**

- sunt cu o boală cu recădere rapidă sau necesită intervenții chirurgicale repetate

**și**

- managementul terapeutic implică o intervenție chirurgicală

### **3. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici**

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

**Contraindicații absolute** (se vor exclude) :

- pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese (fără legătură cu H.S.), tuberculoză activă, infecții oportuniste;

- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);

- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)

- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);

- orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

**Contraindicații relative:**

- infecție HIV sau SIDA

- sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);

- afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);

- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);

- se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

### **III. Diagnosticul pacientului cu H.S.**

- diagnosticul pacientului suferind de H.S. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu stadializare prin clasificarea Hurley

- calitatea vieții pacientului suferind de H.S. se evaluează pe baza scorului DLQI

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), ASAT, ALAT, GGT, AgHBs, Ac anti HVC, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de

familie cu bolile cronice pentru îngrijirea cărora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu H.S. în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

#### **IV. Tratamentul pacientului cu H.S.**

H.S. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în H.S. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor, apariția de noi leziuni sau trecerea lor dintr-o fază inițială într-o fază avansată (inclusiv drenaj) și să reducă simptomatologia subiectivă. Fiind o boală cronică, cu numeroase perioade de acutizare, tratamentul se poate efectua o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și leziunile pot evolua uneori către formele severe chiar cu modificări ireversibile. Din aceste motive, medicația în H.S. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament foarte puțin utilizată ca monoterapie (poate în formele ușoare) dar mai ales ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Discutăm totuși despre o terapie cu acțiune 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 și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu antibiotice, retinoizi aromatici sau alte medicații în general simptomatice (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de H.S. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de H.S.

#### **Terapiile biologice disponibile în România**

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

##### **Adulți - peste 18 ani**

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul H.S. forma moderată până la severă, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 160 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 80 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni, la 14 zile după doza inițială. 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.

##### **Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 - 17 ani**

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul H.S. forma moderată până la severă la adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani.

Pentru adolescenții cu greutate peste 30 kg, doza inițială 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.

##### **Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiilor biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

## **V. Evaluarea tratamentului**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament fata de momentul inițial, obiectivat prin scorul HiSCR.

Tinta terapeutică se definește prin evaluarea HiSCR astfel:

1. Reducerea cu cel puțin 50% a numărului de leziuni inflamatorii (noduli, abcese) fără apariția unor leziuni noi, cu lipsa drenajului din acestea (abcese sau fistule). În cazul în care numărul de leziuni inflamatorii nu scade la 50% și pacienții nu prezintă leziuni care drenează se recomandă utilizarea complementară a scorului IHS4 (vezi anexa 6). În cazul ameliorării acestui scor se poate continua terapia.

și

2. scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice aceasta nu a fost obținută. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție 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 convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate reiniția terapia biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de data mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru siguranța și atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

### **1. Evaluarea de pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiții:

|                                               |                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                             | - Hurley, HiSCR cu sau fără IHS4 și DLQI/cDLQI |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și |                                                |

|                                      |                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| examen)                              |                                                                                                                                    |
| Infecție TBC*)                       | - testul cutanat tuberculinic sau<br>- IGRA                                                                                        |
| Teste serologice                     | - HLG, VSH<br>- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), 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 siguranței terapeutice**

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

|                                                       |                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |                                                                                                                |
| Teste serologice                                      | - HLG, VSH<br>- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina                                                 | - examen sumar urină                                                                                           |
| Alte date de laborator semnificative                  | - după caz                                                                                                     |

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

|                                      |                                                                                                                |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                    | - HiSCR cu sau fără IHS4 și DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte față de momentul inițierii)        |
| Teste serologice                     | - HLG, VSH<br>- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina                                | - examen sumar de urină                                                                                        |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz                                                                                                     |

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

|                   |                                                                                                                    |                             |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Severitatea bolii | - HiSCR cu sau fără IHS4<br>- DLQI/cDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte față de scorul inițial). | la fiecare 6 luni           |
| Stare generală    | Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, malignați etc.                             | la fiecare 6 luni           |
| Infecție          | TBC - testul cutanat tuberculinic                                                                                  | După primele 12 luni pentru |





1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc      Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc      Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc      Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/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/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc      Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc      Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc      Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

## Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume părinți:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume și parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/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 puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin"

- 2 pentru "mult"

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

.....

Semnătura și parafa medic:

**CNP** copil:

**Subsemnații** .....

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str. ...., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ...., ap. ..., sector ....,  
localitatea ....., județul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al  
copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze  
tratamentul cu .....

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu  
produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și  
de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să  
semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta  
nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie  
anunțat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14  
ani)

(facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului"

#### **Anexa Nr. 4**

### **Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic**

#### **PACIENT**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....  
 Adresa de corespondență .....  
 Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....  
 Parafa:                      Semnătura:

### I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

|                                                                                                                                  | DA/NU | Data diagnostic<br>(lună/an) | Tratament<br>actual |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| Infecții acute                                                                                                                   |       |                              |                     |
| Infecții recidivante/persistente                                                                                                 |       |                              |                     |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului<br>tratament și data ultimei evaluări fiziologice                            |       |                              |                     |
| HTA                                                                                                                              |       |                              |                     |
| Boala ischemică coronariană/IM                                                                                                   |       |                              |                     |
| ICC                                                                                                                              |       |                              |                     |
| Tromboflebită profundă                                                                                                           |       |                              |                     |
| AVC                                                                                                                              |       |                              |                     |
| Epilepsie                                                                                                                        |       |                              |                     |
| Astm bronșic                                                                                                                     |       |                              |                     |
| BPOC                                                                                                                             |       |                              |                     |
| Ulcer gastro-duodenal                                                                                                            |       |                              |                     |
| Boli hepatice                                                                                                                    |       |                              |                     |
| Boli renale                                                                                                                      |       |                              |                     |
| Diabet zaharat - tratament cu:<br>dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> |       |                              |                     |
| Afecțiuni sanguine - descrieți                                                                                                   |       |                              |                     |
| Reacții (boli) alergice<br>locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>                                   |       |                              |                     |
| Afecțiuni cutanate                                                                                                               |       |                              |                     |
| Neoplasme - descrieți localizarea                                                                                                |       |                              |                     |
| Spitalizări                                                                                                                      |       |                              |                     |
| Intervenții chirurgicale                                                                                                         |       |                              |                     |
| Alte boli semnificative                                                                                                          |       |                              |                     |

### II. DIAGNOSTIC ȘI 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 terapiei (în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

(în cazul intervențiilor chirurgicale se vor trece doar nr. și anul acestora)

| Medicament/<br>Intervenții<br>chirurgicale | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații<br>(motivul întreruperii,<br>reații adverse*),<br>ineficiența etc. ) |
|--------------------------------------------|------|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |      |                |              |                                                                                 |
|                                            |      |                |              |                                                                                 |

\*) termenele de "reații adverse" se refera la **reații adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

#### IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește<br>continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|
|            |              |              |                                                                         |
|            |              |              |                                                                         |

#### V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE (topice, intervenții chirurgicale) PENTRU H.S.:

| Medicament | Doză | Data începerii | Observații<br>(motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|--------------------------------------|
|            |      |                |                                      |
|            |      |                |                                      |

#### VI. EVALUAREA CLINICĂ:

Date: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

|                                                                                                                  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|--------|
| <b>Stadializare Hurley</b>                                                                                       |                       |           |        |
| <b>HiSCR</b>                                                                                                     |                       |           |        |
| <b>IHS4</b>                                                                                                      |                       |           |        |
| <b>Scor DLQI</b> (se vor anexa formulare semnate de pacient și semnate și 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 și 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                                            |  |  |  |
| Electroliti (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ) |  |  |  |
| 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 PROPUȘ:

INIȚIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

CONTINUARE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

|   | Interval           | Administrare a datelor | Doza | Mod administrare |
|---|--------------------|------------------------|------|------------------|
| 1 | Vizita inițială    | zz/ll/a                |      |                  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a                |      |                  |

**IX. REACȚII ADVERSE (RA)** legat de terapia H.S. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

### X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐



## XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

### NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de H.S. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de H.S. și a unui pacient care are terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultație, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru siguranță, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

### Anexa Nr. 5

**Fișa de evaluare și 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 nașterii:

CNP:

Adresa .....

.....

.....

Telefon aparținător legal .....

#### Medic curant dermatolog:

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

#### I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

|                                                                                                        | DA/NU | Data diagnostic<br>(lună/an) | Tratament<br>actual |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| Infecții acute                                                                                         |       |                              |                     |
| Infecții recidivante/persistente                                                                       |       |                              |                     |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului<br>tratament și data ultimei evaluări ftiziologice |       |                              |                     |

|                                                                                                                                  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| HTA                                                                                                                              |  |  |  |
| Boala ischemică coronariană/I                                                                                                    |  |  |  |
| ICC                                                                                                                              |  |  |  |
| Tromboflebită profundă                                                                                                           |  |  |  |
| AVC                                                                                                                              |  |  |  |
| Epilepsie                                                                                                                        |  |  |  |
| Astm bronșic                                                                                                                     |  |  |  |
| BPOC                                                                                                                             |  |  |  |
| Ulcer gastro-duodenal                                                                                                            |  |  |  |
| Boli hepatice                                                                                                                    |  |  |  |
| Boli renale                                                                                                                      |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu:<br>dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> |  |  |  |
| Afecțiuni sanguine - descrieți                                                                                                   |  |  |  |
| Reacții (boli) alergice<br>locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>                                   |  |  |  |
| Afecțiuni cutanate                                                                                                               |  |  |  |
| Neoplasme - descrieți localizarea                                                                                                |  |  |  |
| Spitalizări                                                                                                                      |  |  |  |
| Intervenții chirurgicale                                                                                                         |  |  |  |
| Alte boli semnificative                                                                                                          |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ȘI 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 terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

(în cazul intervențiilor chirurgicale se vor trece doar nr. și anul acestora)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații<br>(motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiența etc. ) |
|------------|------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|
|            |      |                |              |                                                                            |
|            |      |                |              |                                                                            |

\*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește<br>continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|
|            |              |              |                                                                         |
|            |              |              |                                                                         |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU (topice, intervenții chirurgicale)  
PENTRU H.S.:**

| Medicament | Doză | Date începerii | Observații<br>(motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|--------------------------------------|
|            |      |                |                                      |
|            |      |                |                                      |

**VI. EVALUAREA CLINICĂ:**

Date: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

|                                                                                                                                   | La inițierea<br>terapiei | Precedent | Actual |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|--------|
| <b>Stadializare Hurley</b>                                                                                                        |                          |           |        |
| <b>HiSCR</b>                                                                                                                      |                          |           |        |
| <b>IHS4</b>                                                                                                                       |                          |           |        |
| <b>Scor cDLQI</b> (se vor anexa formulare semnate de părinte/tutore legal și<br>semnate și 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 și 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                                            |  |  |  |
| Electroliti (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ) |  |  |  |
| 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:

INIȚIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

CONTINUARE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

|   | Interval           | Administrare a datelor | Doza | Mod administrare |
|---|--------------------|------------------------|------|------------------|
| 1 | Vizita inițială    | zz/ll/a                |      |                  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a                |      |                  |

**IX. REACȚII ADVERSE (RA)** legat de terapia H.S. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

### X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

### XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

### NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de H.S. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de H.S. și a unui pacient care are terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultație, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare de siguranță, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe 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 înmulțesc cu 1
- b. Nr. abcese - se înmulțesc cu 2
- c. Nr.fistule care drenează - se înmulțesc cu 3

**Scor IHS4 se obține prin suma celor trei rezultate**

#### **Interpretare scor:**

- formă ușoară  $\leq 3$
- formă moderată 4 - 10
- formă severă  $\geq 10$

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 372 cod (L04AB04): DCI ADALIMUMABUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.

### **Introducere**

Substanța activă adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpilor monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică.Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii. Prin legarea de la TNF $\alpha$ , adalimumab scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administrați local sau sistemic au fost considerați prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi și pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat, Azatioprină, Mycopenolat și Ciclosporină.Tratamentul cu medicație biologică ca factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamația uveală nu poate fi controlată cu medicație de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF- $\alpha$  s-au evidențiat în umoarea apoasă a pacienților cu uveită activă.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administrați local sau sistemic au fost considerați prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi și pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat , Azatioprină, Mycopenolat și Ciclosporină.Tratamentul cu medicație biologică ca factor de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamația uveală nu poate fi controlată cu medicație de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute de TNF- $\alpha$  s-au evidențiat în umoarea apoasă a pacienților cu uveită activă.

### **I. Indicația terapeutică**

- Tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
- La pacienții adulți cu uveite non-infecțioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.

- La pacienții adulți cu uveite non-infecțioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere în tratament**

- Pacienți adulți diagnosticați cu uveite non-infecțioase, intermediare, posterioare sau care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.

- Pacienți adulți cu uveite non-infecțioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.

- Pacienți adulți cu uveite non-infecțioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

### **2. Criterii de excludere**

- Pacienți adulți cu infecții actuale active, netratate (ex.hepatită B și C)

- Pacienți adulți cu tuberculoză netratată

## **III. Tratament**

**Screeningul** necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

### **1. Tuberculoza**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu uveita de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale 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 același test care a fost folosit inițial).

### **2. Hepatitele virale**

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu adalimumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea 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 inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

### **Adulți cu uveită non-infecțioasă**

**Doza** uzuală pentru adulții cu uveită non-infecțioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.

La pacienții cu uveită non-infecțioasă, în timpul utilizării adalimumab, se continua tratamentul cu corticosteroizi și/sau cu alte medicamente (Metrotexat) care influențează sistemul imunitar. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu

practica clinică, după două săptămâni de la inițierea tratamentului cu adalimumab. Adalimumabul poate fi de asemenea administrat în monoterapie, dar experiența legată de inițiere în monoterapie este limitată.

#### **Mod de administrare**

Utilizare subcutanată (coapsă sau abdomen).

#### **Perioada de tratament**

Tratamentul cu adalimumab se continuă atât timp cât pacientul obține beneficii clinice.

#### **Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare sau moderate. Totuși, unele pot fi grave și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot apărea până la cel puțin 4 luni după ultima injecție de adalimumab. Lista reacțiilor adverse se poate consulta în RCP-ul produsului.

#### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Tuberculoză activă (vezi pct IV Tratament-Screening) sau alte infecții severe cum sunt stări septice și infecții oportuniste.
- Insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA)
- Simptome ale unei infecții, de exemplu febra, plăgi, senzație de oboseală, probleme dentare.(până la vindecare)
- Hepatita tip B netratată (tratamentul cu adalimumab poate reactiva infecția cu VHB la pacienții purtători ai acestui virus-vezi pct IV Tratament - Screening)
- Afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic.

#### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### **Sarcina**

Pe perioada tratamentului, pacientelor li se vor recomanda utilizarea măsurilor de contracepție corespunzătoare prevenirii sarcinii și continuarea utilizării lor pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu adalimumab.

Pacientele gravide sau care intenționează 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 infecție timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab utilizată în timpul sarcinii. Este important anunțarea medicului copilului și altor profesioniști din domeniul sănătății că pacienta a utilizat adalimumab în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin.

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Adalimumab poate influența în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrare poate să apară senzația de vertij și tulburări de vedere.

#### **Intervenții chirurgicale sau dentare**

În cazul necesității unor intervenții 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 și/sau a parametrilor radiologici de boala demielinizantă a sistemului nervos central,

inclusiv a sclerozei multiple și nevritei optice și de boala demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré.

Dacă pacientul a fost diagnosticat cu o boală demielinizantă (o boală care afectează învelișul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul prescriptor va decide dacă va iniția sau continua tratamentul cu adalimumab. Apariția unor simptome cum sunt modificări ale vederii, slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor sau amorțeli sau furnicături în orice parte a corpului trebuie semnalate medicului curant.

Există o asociere cunoscută între uveita intermediară și bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienții cu uveită intermediară non-infecțioasă, înainte de începerea tratamentului și, 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 apariție.

### **Vaccinare**

Anumite vaccinuri conțin viruși sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu adalimumab. Trebuie anunțat medicul curant înainte de administrarea oricărui vaccin.

### **Insuficiența cardiacă**

Dacă pacientul este diagnosticat cu insuficiență cardiacă ușoară și este tratat cu adalimumab, evoluția insuficienței cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul curant cardiolog. Este importantă comunicarea medicului prescriptor dacă pacientul suferă de o afecțiune cardiacă gravă. Trebuie anunțat medicul prescriptor în cazul apariției de simptome noi sau agravante de insuficiență cardiacă (de exemplu dispnee, edem al membrelor inferioare)

### **Vârsta peste 65 de ani**

Pacienții care au mai mult de 65 ani și utilizează adalimumab sunt mai susceptibili la infecții. Este important raportarea la medicul prescriptor a simptomelor de infecție cum sunt: febra, răni, oboseală sau probleme dentare.

### **Călătorie/infecție recidivantă**

Trebuie raportat medicului prescriptor dacă pacientul tratat cu adalimumab locuiește sau călătorește în zonele endemice pentru infecțiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.

Trebuie declarate medicului prescriptor antecedente de infecții recidivante sau alte afecțiuni care cresc riscul de infecții în cazul pacienților tratați cu adalimumab.

### **Cancer**

Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la adulții tratați cu adalimumab. Utilizarea **ADALIMUMABUM** poate să crească riscul apariției limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer.

În plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienții care utilizează adalimumab.

### **Sindrom asemănător lupusului**

În cazuri rare, tratamentul cu adalimumab poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Dacă apar simptome cum sunt erupție cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală trebuie raportate medicului prescriptor.

## **IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Monitorizarea tratamentului se face prin examenul acuității vizuale, examenul biomicroscopic al polului anterior și posterior al globului ocular, urmărind prezența, regresia sau absența 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 situații:

- Remisia uveitei sau uveită inactivă

Remisia uveitei se definește 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-steroidii și Adalimumab, nu există semne inflamatorii uveale.

- Când nu există răspuns la tratament (persistența fenomenelor inflamatorii uveale).

- Recidiva inflamației este definită ca o inflamație activă după o inactivitate de cel puțin 3 luni, fără a include edemul macular cistoid

- Apariția efectelor adverse subiective (ex, cefalee, dureri musculare, prurit) sau complicațiilor (infecțioase), malignitate (cancer mamar, renal, melanom), boli demielinizante, leucemie.

- Necomplianța sau retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

### **V. Prescriptori**

Medici din specialitatea oftalmologie.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 373 cod (L04AC19): DCI SATRALIZUMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> 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 și 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 internaționale 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 internaționale bazate pe consens din 2015 pentru TSNMO.**

| <b>Criteriile de diagnostic pentru TSNMO la adulți</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Criterii de diagnostic pentru TSNMO cu AQP4-IgG</b><br>1. Cel puțin 1 caracteristică clinică de bază<br>2. Test pozitiv pentru AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă<br>3. Excluderea diagnosticelor alternative                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Criterii de diagnostic pentru TSNMO fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut al AQP4-IgG</b><br>1. Cel puțin 2 caracteristici clinice de bază dezvoltate în urma $\geq 1$ recurență clinică și care îndeplinesc următoarele cerințe:<br>a. Cel puțin una din caracteristicile clinice de bază trebuie să fie: nevrită optică, mielită acută cu mielită transversă longitudinală extensivă (MTLE), sau sindrom de area postrema<br>b. Diseminare în spațiu ( $\geq 2$ caracteristici clinice de bază)<br>c. Îndeplinirea, după caz, a cerințelor imagistice prin rezonanță magnetică (IRM) suplimentare |

2. Test negativ pentru detectarea AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție 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 grețuri și 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

Cerințe imagistice prin rezonanță magnetică suplimentare pentru NMOSD fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut pentru AQP4-IgG

1. Nevrită optică acută: cerințe IRM cerebral:
  - a. Aspect normal sau doar leziuni nespecifice la nivelul substanței albe, SAU
  - b. Leziune în hipersemnal T2 la nivelul nervului optic sau leziune captantă de gadolinium în secvența 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  $\geq 3$  segmente învecinate (MTLE) sau atrofie medulară care afectează  $\geq 3$  segmente învecinate la pacienți cu istoric sugestiv pentru mielită acută
3. Sindrom de area postrema: necesită asocierea leziunilor la nivelul porțiunii dorsale a bulbului/ area postrema
4. Sindrom acut de trunchi cerebral: necesită asocierea leziunilor periependimale la nivelul trunchiului cerebral.

Fără un tratament adecvat, pacienții cu TSNMO pot dezvolta de-a lungul timpului o dizabilitate semnificativă din cauza recurențelor și 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 și eficient al recurențelor acute și prevenirea recurențelor viitoare prin inițierea imunoterapiei de îndată ce se stabilește un diagnostic cert de TSNMO.

Standardul de îngrijire pentru recurențele acute atât în TSNMO cu AQP4-IgG, cât și în TSNMO fără AQP4-IgG, sunt glucocorticoizii în doză mare și terapia de afereză.

Al doilea obiectiv principal al terapiei TSNMO este de a preveni alte recurențe. În TSNMO dizabilitatea rezultă în principal din recuperarea slabă și incompletă după recurențele clinice. TSNMO cu AQP4-IgG are o evoluție cu recurențe în majoritatea cazurilor, pacienții având un risc crescut de a dezvolta noi recurențe în special în anul următor debutului sau a oricărei recurențe ulterioare. Factorii de risc pentru recurențe și dizabilitate în TSNMO cu AQP4-IgG includ vârsta de debut, sexul, etnia, fenotipul atacului de debut și tratamentul.

Deoarece fiecare recurență se poate asocia cu dizabilitate permanentă și poate avea un impact negativ asupra calității vieții, inițierea timpurie a imunoterapiei este crucială pentru a preveni recurențe clinice ulterioare și pentru a evita sechelele neurologice pe termen lung.

### **I. Indicație terapeutică**

Satralizumab-ul este indicat în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienți adulți și adolescenți 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**

- Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.
- Diagnostic de certitudine de TSNMO.
- Pacienți seropozitivi la anticorpii AQP4-IgG.
- Cel puțin 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 diagnosticul de TSNMO.
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunosupresoare, infecție HIV.
- Infecție activă cu virusul hepatitei B.
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, antivirus varicelo-zosterian).
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog).
- Alergie la satralizumab, sau oricare dintre excipienți.
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice:
  - Sarcina în evoluție;
  - 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.

### **Investigații necesare înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab:**

- Evaluarea funcției 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 pacienților care s-au aflat pe alte imunoterapii.

### **Vaccinuri recomandate înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab:**

- Vaccinurile vii sau atenuate nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu satralizumab, deoarece siguranța clinică nu a fost stabilită.
- Administrați toate vaccinurile conform ghidurilor de imunizare, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu satralizumab pentru vaccinuri vii sau vii atenuate și, cu cel puțin 2 săptămâni înainte în cazul vaccinurilor inactivate.

## **III. Tratament**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență 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 pacienții adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani, cu greutatea corporală  $\geq 40$  kg doza este aceeași ca cea de la pacienții adulți.

#### 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 și a treia doză în săptămâna 4).

#### Dozele de întreținere

Doza de întreținere 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) unidoză. Trebuie administrat întregul conținut (1 ml) al SPU.

Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație, evitându-se administrarea injecțiilor în alunițe, cicatrice sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, înroșită, indurată sau prezintă imperfecțiuni. Prima injecție se va efectua sub supravegherea unui profesionist calificat din domeniul sănătății.

#### Durata tratamentului

Satralizumab este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Monitorizarea și decizia de continuare a tratamentului cu satralizumab se va desfășura sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar care a inițiat 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 și finală 2 săptămâni mai târziu.

A treia doză - această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar prima doză de întreținere 4 săptămâni mai târziu.

Ultima doză de întreținere a fost administrată la mai puțin de 8 săptămâni - după luarea dozei omise sau administrate cu întârziere, programul de administrare trebuie reluat la intervale de 4 săptămâni.

Ultima doză de întreținere a fost administrată la 8 până la cel mult 12 săptămâni - doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 și, apoi la intervale de 4 săptămâni

Ultima doză de întreținere a fost administrată la 12 săptămâni sau după un interval mai lung - doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 și 4, și, apoi la intervale de 4 săptămâni

#### Recomandări privind modificarea dozei în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice

În cazul în care creșterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat transaminazei (AST) depășește de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) și este asociată cu orice creșteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Dacă se înregistrează o creștere a ALT sau ALT de  $> 5$  ori LSVN care nu este asociată cu nicio creștere 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 și AST au revenit la normal și pe baza evaluării riscurilor și beneficiilor pentru pacient.

Dacă se ia decizia de reîncepere a tratamentului, parametrii hepatici vor fi atent monitorizați și dacă se observă orice creștere ulterioară a valorilor AST/ALT și/sau ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

**Tabel 2: Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului după creșterea enzimelor hepatice**

| Ultima doză administrată                      | Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| La mai puțin 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 și, apoi la intervale de 4 săptămâni. |

#### **Recomandări privind modificarea dozei în cazul neutropeniei**

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de  $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este  $>1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

#### **Recomandări privind modificarea dozei în caz de scădere a numărului de trombocite**

Dacă numărul trombocitelor scade sub  $75 \times 10^3/\mu\text{l}$ , iar scăderea este confirmată prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite este  $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### Copii și adolescenți

Dozele pentru pacienții adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  ani, cu greutatea corporală  $\geq 40$  kg, sunt similare cu cele utilizate la pacienții adulți.

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

##### Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienți cu insuficiență renală.

#### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (histidine, acid aspartic, arginină, poloxamer 188)

#### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

##### **Trasabilitate**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### **Infecții**

La pacienții tratați cu satralizumab, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării și diagnosticării la timp a infecțiilor.

Administrarea satralizumab trebuie amânată la pacienții cu infecții active până când infecția este controlată.

##### **Vaccinări**

Vaccinurile cu virus viu și viu-atenuat nu trebuie administrate concomitent cu satralizumab deoarece siguranța clinică a utilizării lor concomitente nu a fost stabilită. Intervalul de timp dintre administrarea vaccinurilor cu virus viu și tratamentul cu satralizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale privind medicamentele imunomodulatoare sau imunosupresoare (minim 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab).

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele vaccinării la pacienți tratați cu satralizumab. Vaccinurile inactivate ar trebui administrate cu minim 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab.

### **Enzime hepatice**

La administrarea tratamentului cu satralizumab au fost observate creșteri ușoare și moderate ale transaminazelor hepatice, însă majoritatea creșterilor au fost mai mici de 5 ori LSVN.

Valorile ALT și AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an și ulterior, după cum este indicat clinic.

Tratamentul cu satralizumab trebuie întrerupt la pacienții 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 și la 8 săptămâni după începutul tratamentului și ulterior, după cum este indicația clinică.

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de  $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este  $>1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

### **IV. Monitorizarea tratamentului/ criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Monitorizarea tratamentului se va efectua de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar unde s-a inițiat 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 și 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 și 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior, după cum este indicat clinic.

### **Evaluarea eficacității terapeutice se face prin:**

- examen neurologic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune);
- evaluarea scorului EDSS o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune);
- evidența anuală a numărului de recăderi clinic;
- examen IRM cerebral și cervico-dorsal anual (cel puțin 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 și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

**La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.**

### **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

- În condițiile unei sarcini programate, poate necesita întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii moleculei (minim 3 luni de la ultima doză administrată).

- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura de întrerupere a tratamentului trebuie inițiată imediat.

- În cazul în care creșterea ALT sau AST depășește de 5 ori LSVN și este asociată cu orice creșteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

- Eșecul tratamentului - are următoarele semne:

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;

- Reacții adverse severe.

## **VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea neurologie și neurologie pediatrică cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar.

Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică sau pediatrie din raza administrativ teritorială a pacientului, în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 374 cod (L04AA03): DCI IMUNOGLOBULINĂ ANTI-LIMFOCITE\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 4.396/1.355/2024 de la data de 5 septembrie 2024.

### **I. Indicația terapeutică**

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste pentru tratamentul anemiei aplastice dobândite moderate sau severe de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată, ca parte a tratamentului imunosupresor standard la pacienții care nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau pentru care nu este disponibil un donator de celule stem hematopoietice (CSH) compatibil.

### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste cu anemie aplastică dobândită moderată sau severă de etiologie imunologică cunoscută sau suspectată care:

- nu se califică pentru un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH),
- nu au disponibil un donator de CSH compatibil.

### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- hipersensibilitate la orice alt preparat gamaglobulinic de cal.

### **IV. Tratament**

Numai medicii cu experiență în tratamentul imunosupresor trebuie să utilizeze Imunoglobulina antilimfocite. Trebuie administrat în unități dotate din punctul de vedere al echipamentelor și personalului, cu resurse medicale adecvate de laborator și auxiliare pentru pacienții internați.

#### **1. Doze:**

Recomandările privind dozele sunt în funcție de greutatea corporală (gc).

Doza totală recomandată este de 160 mg/kg gc, administrată ca parte a tratamentului imunosupresor standard, după cum urmează:

- 16 mg/kg gc și zi timp de 10 zile sau
- 20 mg/kg gc și zi timp de 8 zile sau
- 40 mg/kg gc și zi timp de 4 zile.

Imunoglobulina anti-limfocite este destinat pentru administrare intravenoasă și trebuie administrat, de preferință, printr-o venă centrală cu debit mare. Pentru modalitatea de administrare a tratamentului a se consulta RCP produs.

#### **2. Monitorizare:**

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru evenimente adverse în timpul tratamentului și după tratament. Tratamentul evenimentelor adverse trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Recomandările privind monitorizarea și abordarea terapeutică a evenimentelor adverse:

| Eveniment advers                         | Recomandările privind monitorizarea și abordarea terapeutică                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anafilaxie, inclusiv afect respiratorie  | Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începe tratamentul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește anafilaxia, includ afectarea respiratorie, iar tratamentul trebuie oprit în caz de apariție a anafilaxiei. |
| Sindromul de eliberare citokinelor (SEC) | Dacă apare SEC, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Există un posibil risc de sindrom de eliberare de citokine, care poate fi letal.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Trombocitopenie neutropenie              | Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe și fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.                                                                                                                                                                                                                                                           |

### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Insuficiență renală și hepatică**

Nu au fost efectuate studii clinice specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii Imunoglobulinei anti-limfocite.

#### **Copii și adolescenți**

Datele din studiile publicate, cu structuri diferite, sugerează că eficacitatea la copiii și adolescenții cu anemie aplastică este similară cu cea la adulți, în condițiile tratamentului cu doze comparabile cu cele utilizate la adulți, pe durate de tratament similare.

Totuși, pe baza datelor dintr-un program de tratament de ultimă instanță, obținerea răspunsului hematologic ar putea să aibă mai puțin succes la copiii cu vârsta între 2 și 11 ani din subgrupul de copii și adolescenți cu anemie aplastică foarte severă, comparativ cu copiii mai mari sau cu pacienții adulți cu anemie aplastică foarte severă.

#### **Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)**

Experiența clinică la pacienții vârstnici nu a identificat diferențe între răspunsurile la pacienții vârstnici și cei mai tineri. Prin urmare, nu se recomandă nicio ajustare de doză pentru pacienții vârstnici.

#### **Anafilaxie/testare cutanată**

Pentru a identifica persoanele cu cel mai mare risc de anafilaxie sistemică, mai ales dacă pacientul este atopic, testarea cutanată a posibililor beneficiari este ferm recomandată înainte de începerea tratamentului. O abordare conservatoare, convențională utilizează în prealabil testarea epicutanată cu Imunoglobulina anti-limfocite nediluat. Dacă pacientul nu prezintă o papulă eritematoasă în decurs de zece minute după înțepare, se continuă cu testarea intradermică cu Imunoglobulina anti-limfocite 0,02 ml diluată cu soluție salină (1:1000 v/v), cu o injecție separată de control cu soluție salină, cu volum similar. Se evaluează rezultatul după 10 minute.

O papulă eritematoasă la locul injecției cu Imunoglobulina anti-limfocite cu diametrul de 3 milimetri sau mai mare, comparativ cu locul injecției de control cu soluție salină (sau un rezultat pozitiv la testul prin înțepătură) sugerează sensibilitate clinică și o posibilitate crescută de reacție alergică sistemică.

### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Când doza de corticosteroizi și alte imunosupresoare este redusă treptat, este posibil să apară unele reacții, mascate anterior. În aceste condiții, pacienții trebuie observați cu deosebită atenție pe durata tratamentului și după încetarea acestuia.

### **3. Premedicație**



Se recomandă administrarea unei premedicații cu corticosteroizi și antihistaminice înainte de perfuzia cu Imunoglobulina anti-limfocite, în conformitate cu ghidurile locale de tratament. Antipireticele pot, de asemenea, să crească tolerabilitatea perfuziei.

#### **4. Tratamentul imunosupresor concomitent**

Imunoglobulina anti-limfocite este administrat cel mai frecvent cu ciclosporină A.

#### **V. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

• Întrucât nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Imunoglobulina anti-limfocite, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

• Dacă apare sindromul de eliberare a citokinelor, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

• Dacă există dovezi de trombocitopenie sau neutropenie severe și fără remisii, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.

• Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în foaia de observație a pacientului.

Infecție

Din cauza naturii bolii și a efectelor imunosupresoare, infecțiile oportuniste (bacteriene și fungice) sunt foarte frecvente. S-a raportat, de asemenea, septicemie. Riscul de infecții este sporit la administrarea Imunoglobulinei anti-limfocite în asociere cu alte imunosupresoare. Există un risc crescut de reactivare virală (de exemplu citomegalovirus [CMV], virus Epstein-Barr [EBV], virus herpes simplex [HSV]).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista semnele de infecție și tratamentul trebuie instituit în conformitate cu ghidurile locale.

Reacții mediate imun

În cazuri rare, s-au raportat reacții imunomediata grave. S-au raportat semne clinice asociate cu anafilaxia, alte reacții asociate perfuziei, boala serului și simptome asociate, cum sunt erupție cutanată tranzitorie, artralgie, pirexie, frisoane și durere. O reacție sistemică cum este erupția cutanată generalizată, tahicardia, dispneea, hipotensiunea arterială sau anafilaxia exclude orice administrare suplimentară de Imunoglobulina anti-limfocite. Se recomandă administrarea de corticosteroizi și antihistaminice înainte de perfuzia cu Imunoglobulina anti-limfocite.

Antipireticele pot fi, de asemenea, administrate pentru a crește tolerabilitatea la perfuzia de Imunoglobulina anti-limfocite.

Trombocitopenie și neutropenie

Tratamentul poate exacerba trombocitopenia și neutropenia.

Teste ale funcției renale și hepatice

La pacienții cu anemie aplastică și alte tulburări hematologice cărora li s-a administrat Imunoglobulina anti-limfocite, s-au observat rezultate anormale ale testelor funcției hepatice și funcției renale.

Utilizarea concomitentă a vaccinurilor

Vaccinarea nu este recomandată în asociere cu tratamentul cu Imunoglobulina anti-limfocite, întrucât eficacitatea vaccinurilor poate fi redusă. Trebuie consultate informațiile privind prescrierea respectivului vaccin pentru a stabili intervalul potrivit pentru vaccinare, în legătură cu tratamentul imunosupresor.

Agenți transmisibili

La administrarea unor medicamente preparate din sânge de cal și uman, posibilitatea transmiterii de agenți infecțioși nu poate fi complet exclusă. Această atenționare se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau emergente și altor patogeni.

## **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu imunoglobulină de cal anti-limfocite T umane trebuie inițiat și monitorizat de către medici cu specialitatea Hematologie, Onco-hematologie pediatrică.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 375 cod (L01FF-L01EX): DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 5.594/1.861/2024 de la data de 22 noiembrie 2024.

#### **I. Indicații: (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

#### **II. Criterii de includere**

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Confirmare histologică de carcinom renal cu componentă cu celule clare, inclusiv pacienți cu caracteristici sarcomatoide
3. Stadiu avansat inoperabil sau metastatic, netratat anterior
4. Scor de performanță ECOG 0 sau 1

#### **III. Criterii de excludere**

- Pacientă însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos\*):

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
4. Boala interstițială pulmonară simptomatică
5. Insuficiența hepatică severă
6. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

---

\*) Pacienții cu orice metastaze cerebrale active, boală autoimună sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab în asociere cu cabozantinib. În absența datelor, nivolumab în asociere cu cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

## IV. Tratament

### Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice**  
- este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate**

- Confirmarea histologică a diagnosticului  
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

### Doze:

Doza recomandată este fie **nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni** sau **nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni**, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu **cabozantinib 40 mg** în fiecare zi, administrat pe cale orală.

Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. În schimb, dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament 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.

Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

### Grupe speciale de pacienți

#### Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din nivolumab conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Nivolumab conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

#### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Cabozantinib trebuie utilizat cu prudență în insuficiența renală ușoară-moderată (CrCl 30 - 60 ml/min) și nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență renală severă (CrCl  $< 30$  ml/min) din cauza lipsei datelor de siguranță.

#### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $>$

1,5 x până la 3 x limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 x LSVN și orice valoare a AST).

Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) din cauza lipsei datelor de siguranță.

#### Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm.

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

- Evaluarea evoluției 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 și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, etc.

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție 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.)

- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

- Atunci când nivolumab se administrează în asociere cu cabozantinib, au fost raportate creșteri de gradele 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT și AST cu o frecvență mai mare, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat. Valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe toată durata acestuia. Trebuie urmate recomandările privind conduita terapeutică pentru ambele medicamente (consultați RCP-ul pentru cabozantinib). În cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice:

- Dacă ALT sau AST > 3 ori LSVN, însă ≤ 10 ori LSVN, fără o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie întrerupte, până când aceste reacții adverse se remediază până la gradele 0-1. Poate fi luată în considerare corticoterapia. După remediare, poate fi luată în considerare reluarea administrării unui singur medicament sau reluarea administrării ambelor medicamente. Dacă se reia administrarea cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib

- Dacă ALT sau AST > 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN, cu o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie oprite definitiv și poate fi luată în considerare corticoterapia

#### **VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

În setul de date provenit din administrarea nivolumab în asociere cu cabozantinib la pacienți cu RCC, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost diareea (64,7%), fatigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea musculo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotiroidia (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală

(25,0%), disgeuzia (23,8%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispepsia (15,9%), amețelile (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertiroidia (10,0%). Reacțiile de grad 3 și peste 3 au apărut la 75,3% pacienții care au primit nivolumab plus cabozantinib.

În cazul toxicităților asociate combinației nivolumab și cabozantinib, evaluarea acestora în cadrul studiului de înregistrare s-a făcut separat pentru fiecare medicament; în cazul în care criteriile de întrerupere au fost îndeplinite pentru un singur medicament, tratamentul poate continua cu celălalt medicament care nu are legătură cu efectul toxic observat.

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 376 cod (J06BA01-PDIC): DCI IMUNOGLOBULINA UMANĂ NORMALĂ\*)**

\*) Introdus prin O. nr. 728/1.371/2025 de la data de 25 august 2025.

#### **Imunoglobulina umană normală cu administrare subcutanată cu injectare facilitată (FSCIg)**

**I. Indicație:** Terapie imunomodulatoare la adulți, copii și adolescenți (0 până la 18 ani) în polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC), ca terapie de întreținere după stabilizarea cu imunoglobulină umană normală cu administrare intravenoasă (Ig iv.).

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC):

- Boală rară cu afectare inflamator - imună a rădăcinilor spinale și a nervilor periferici, cu patogenie primar demielinizantă, cu evoluție cronică (instalarea simptomatologiei pe o durată mai mare de 8 săptămâni)

- Forma tipică:

- Deficit motor al musculaturii proximale și distale în membrele superioare și inferioare, simetric, progresiv/cu recăderi și afectare senzitivă a cel puțin 2 membre

- Dezvoltat în cel puțin 8 săptămâni

- Reflexe absente/diminuate în toate membrele

- Variante:

- PDIC distală: hipoestezie distală + deficit motor predominant la membrele inferioare

- PDIC multifocală/focală: tulburare de sensibilitate și deficit motor cu pattern multifocal/focal, de obicei asimetric, predominant la membrele superioare, în > 1 membru/numai la 1 membru

- PDIC motorie: simptome și semne clinice motorii fără afectare senzitivă

- PDIC senzitivă: simptome și semne senzitive fără afectare motorie

În funcție de amploarea modificărilor electrofiziologice - nivelul de diagnostic este de PDIC sau PDIC posibilă.

Prevalența estimată a bolii este de 0,5/100000 la copii și 1 - 7/100000 la adulți, dar se pare că în mod real prevalența este subestimată din cauza subdiagnosticării.

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:**

### **1. Criterii de includere:**

Orice pacient, indiferent de vârstă, diagnosticat cu polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă, care a efectuat terapie de inducție cu imunoglobulină iv, care este stabil din punct de vedere clinic și care necesită terapie de întreținere cu imunoglobulină pentru a preveni recidiva poate fi considerat candidat pentru administrarea subcutanată.

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

- au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă
- au abord venos dificil

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul polineuropatiei inflamatorii demielinizante cronice și pacient, numai după ce pacientul a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

### **Eligibilitatea pacientului**

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (FSCIg).

Pentru aceasta, pacientul/îngrijitorul trebuie:

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului.
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC sau FSCIg.
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi).
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC sau FSCIg.
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată.
- Să respecte regulile de asepsie.
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz.
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare).
- Să înțeleagă metoda "împingerii" ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită.
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor.
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament.
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a-și ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unității sanitare prin care se derulează programul.

### **2. Criterii de excludere/Contraindicații ale administrării FSCIg:**

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea subcutanată de imunoglobulină sau hialuronidază
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Hipersensibilitate la imunoglobuline umane, în special în cazurile foarte rare de deficiență de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacității de a înțelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută

## **III. TRATAMENT**

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul polineuropatiei inflamatorii demielinizante cronice.

Administrarea subcutanată de FSCIg se inițiază în spital după ce pacientul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul și-a însușit 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 îngrijește pacientul.

În situația în care pacientul nu este apt pentru a-și administra medicația, aceasta se poate administra în cadrul unei spitalizări.

### **1. Doze**

Doza poate fi individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de farmacocinetică (FC) și de răspunsul clinic.

Este posibil ca doza bazată pe greutatea corporală să necesite ajustări în cazul pacienților subponderali sau supraponderali.

**Doza echivalentă săptămânală** trebuie calculată înainte de a începe terapia, împărțind doza planificată la intervalul planificat dintre doze, în săptămâni. **Intervalul tipic dintre doze pentru imunoglobulina subcutanată este de 3 până la 4 săptămâni.** Doza recomandată administrată subcutanat este de 0,3 până la 2,4 g/kg greutate corporală pe lună, administrată în 1 sau 2 sesiuni pe parcursul a 1 sau 2 zile.

Răspunsul clinic al pacientului trebuie să fie principalul motiv în ajustarea dozei. Poate fi necesară ajustarea dozei pentru a obține răspunsul clinic dorit. În cazul deteriorării clinice, se poate crește doza până la doza maximă recomandată de 2,4 g/kg pe lună. Dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic, poate fi necesar să se reducă periodic doza pentru a observa dacă pacientul mai are nevoie de terapie cu Ig.

Se recomandă o schemă de titrare care permite creșterea treptată (accelerare) a dozei în timp până la atingerea dozei complete, pentru a asigura tolerabilitatea pacienților. În timpul schemei de titrare, doza calculată de imunoglobulină subcutanată și intervalele recomandate dintre doze trebuie respectate pentru prima și a doua perfuzie. În funcție de recomandarea medicului curant, la pacienții care tolerează bine primele 2 perfuzii, perfuziile ulterioare pot fi administrate prin creșterea treptată a dozelor și a intervalelor dintre doze, având în vedere volumul și durata totală de perfuzare. Poate fi luată în calcul o schemă de titrare accelerată dacă pacientul tolerează volumele de injecție s.c. și primele 2 perfuzii. Dozele mai mici sau egale cu 0,4 g/kg se pot administra fără o schemă de titrare, cu condiția unei toleranțe acceptabile pentru pacient.

Pacienților trebuie să li se administreze doze stabile\*) de Ig i.v. Înainte de a iniția terapia cu medicamentul, trebuie calculată doza echivalentă săptămânală, împărțind ultima doză de Ig i.v. la intervalul dintre dozele de Ig i.v. în săptămâni. Doza inițială și frecvența de administrare sunt aceleași ca în tratamentul anterior cu Ig i.v. al pacientului. Intervalul tipic de administrare pentru imunoglobulina subcutanată este de 4 săptămâni. Pentru pacienții cu doze mai puțin frecvente de Ig i.v. (interval mai mare de 4 săptămâni), intervalul de administrare poate fi convertit la 4 săptămâni, menținând aceeași doză lunară echivalentă de IgG.

Astfel cum se arată în tabelul de mai jos (Tabelul 1), doza calculată pentru o săptămână (prima perfuzie) trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu Ig i.v. La o săptămână după prima doză, trebuie să se administreze următoarea doză echivalentă săptămânală (a doua perfuzie). O schemă de titrare poate dura până la 9 săptămâni (Tabelul 1), în funcție de intervalul dintre doze și de tolerabilitate.

---

\*) Variațiile în intervalul de administrare de până la  $\pm 7$  zile sau cantitatea de doză echivalentă lunară de până la  $\pm 20\%$  între perfuziile cu IgG ale pacientului sunt considerate o doză stabilă.

| <b>Tabelul 1. Schema de titrare a dozei recomandate de perfuzie Ig i.v. la imunoglobulina subcutanată.</b> |                     |                            |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Săptămâna*)</b>                                                                                         | <b>Nr. perfuzie</b> | <b>Interval între doze</b> | <b>Exemplu pentru 100 g la fiecare 4 săptămâni</b> |
| 1                                                                                                          | Nicio perfuzie      |                            |                                                    |
| 2                                                                                                          | Prima perfuzie      | Doză la 1 săptămână        | 25 g                                               |
| 3                                                                                                          | A doua perfuzie     | Doză la 1 săptămână        | 25 g                                               |
| 4                                                                                                          | A treia perfuzie    | Doză la 2 săptămâni        | 50 g                                               |
| 5                                                                                                          | Nicio perfuzie      |                            |                                                    |
| 6                                                                                                          | A patra perfuzie    | Doză la 3 săptămâni        | 75 g                                               |
| 7                                                                                                          | Nicio perfuzie      |                            |                                                    |
| 8                                                                                                          | Nicio perfuzie      |                            |                                                    |
| 9                                                                                                          | A cincea perfuzie   | Doză la 4 săptămâni        | 100 g (se atinge doza completă)                    |

\*) Prima perfuzie începe la 2 săptămâni după ultima doză de Ig i.v.

Într-o zi de perfuzie, volumul maxim de perfuzie nu trebuie să depășească 1200 ml pentru pacienții cu o greutate  $\geq 40$  kg sau 600 ml pentru pacienții cu greutatea  $< 40$  kg. Să presupunem că s-a depășit limita maximă de doză zilnică sau pacientul nu poate tolera volumul de perfuzie. În acest caz, se poate administra doza în decurs de mai multe zile în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze, pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare. Doza poate fi administrată în până la 3 locuri de perfuzare, cu un volum maxim al perfuziei de 600 ml per loc (sau conform toleranței). Dacă se utilizează trei locuri, maximum este de 400 ml per loc.

### **Copii și adolescenți**

Schema de dozare pentru copii și adolescenți (0 - 17 ani,  $< 18$  ani) este aceeași ca cea pentru adulți. Doza se bazează pe doza echivalentă săptămânală calculată și este ajustată în funcție de evoluția clinică.

### **2. Mod de administrare**

**Medicamentul este exclusiv pentru administrare subcutanată, a nu se administra intravenos.**

Fiecare flacon care conține Ig 10% este furnizat împreună cu cantitatea corespunzătoare adecvată de rHuPH20. Trebuie administrată întreaga cantitate de rHuPH20, indiferent dacă va fi administrată întreaga cantitate din flaconul care conține Ig 10%.

Cele 2 componente ale medicamentului trebuie administrate secvențial prin același ac pentru administrare subcutanată, începând cu rHuPH20, urmată de Ig 10%.

Exemplu: pacientului i se prescriu 110 grame (g) de imunoglobulină subcutanată: acest lucru va necesita 3 flacoane de 30 g și 1 flacon de 20 g pentru o doză totală de 110 g/1100 ml din componenta Ig 10%. Volumul de rHuPH20 va fi  $(3 \times 15 \text{ ml} + 1 \times 10 \text{ ml}) = 55 \text{ ml}$ . Dacă doza este mai mare de 120 de g, imunoglobulina subcutanată se poate administra în decursul mai multor zile, în doze divizate, cu 48 până la 72 de ore între doze pentru a permite absorbția lichidului de perfuzie în locul (locurile) de perfuzare.

În timpul sau după administrarea subcutanată a imunoglobulinei (Ig), inclusiv cea cu administrare subcutanată, pot apărea scurgeri la nivelul locului de perfuzare. Luați în considerare utilizarea unor ace mai mari (12 mm sau 14 mm) și/sau a mai multor locuri de administrare a perfuziei. Orice modificare a dimensiunii acelor trebuie efectuată sub supravegherea medicului curant.



### **Tratamentul la domiciliu**

În cazul în care perfuzia subcutanată cu imunoglobulină este utilizată pentru tratament la domiciliu, terapia trebuie inițiată și monitorizată de un medic cu experiență în instruirea pacienților pentru tratament la domiciliu. Pacientul sau un îngrijitor va fi instruit în legătură cu tehnicile de perfuzare, utilizarea unei pompe de perfuzie sau a unui injectomat, păstrarea unui jurnal de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse severe posibile și măsurile care trebuie adoptate în cazul apariției acestora.

Imunoglobulina subcutanată poate fi administrată într-o doză terapeutică întreagă în până la 3 locuri de perfuzare, o dată la 4 săptămâni. Frecvența administrării și numărul locurilor de injectare pot fi modificate ținând cont de volum, de timpul total de injectare și de tolerabilitate, astfel încât pacientul să utilizeze aceeași doză echivalentă săptămânală. În cazul în care pacientul omite administrarea unei doze, doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil și se reia apoi schema de tratament programată, conform recomandărilor.

### **Perfuzare asistată de un dispozitiv**

Componenta Ig 10% trebuie administrată utilizând o pompă. Hialuronidaza (rHuPH20) poate fi administrată manual sau utilizând o pompă. Poate fi necesar un ac de calibru 24 pentru a permite pacienților să efectueze administrarea la o viteză de de 300 ml/oră/loc de perfuzare. Totuși, se pot utiliza și ace cu diametre mai mici, dacă sunt acceptabile viteze de administrare mai lente. Pentru flaconul de 1,25 ml cu rHuPH20 se va utiliza un ac cu calibrul între 18 și 22 pentru a extrage conținutul flaconului, astfel încât să se evite împingerea în interior a dopului sau astuparea acului cu un fragment din cauciuc; pentru toate celelalte flacoane cu alte capacități, pentru a extrage conținutul flaconului, se poate utiliza un dispozitiv cu sau fără ac.

### **Viteza de perfuzare**

Se recomandă administrarea componentei rHuPH20 cu o viteză constantă, iar viteza de administrare a Ig 10% nu trebuie crescută peste viteza recomandată, mai ales dacă pacientul se află la începutul tratamentului.

Prima dată, se perfuzează întreaga doză de soluție cu rHuPH20 cu o viteză de 1 - 2 ml/minut (sau de 60 ml/oră până la 120 ml/oră) pe loc de perfuzare sau în funcție de toleranță. În interval de 10 minute de la administrarea rHuPH20, se începe administrarea întregii doze de Ig 10% într-un singur loc, prin același ac subcutanat.

Vitezele de perfuzare recomandate per loc de perfuzare sunt detaliate în tabelul 2.

| Tabelul 2: Vitezele de perfuzare recomandate pentru Ig 10% per loc de perfuzare. |                                                    |                                                         |                                                    |                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  | Pacienți < 40 kg                                   |                                                         | Pacienți ≥ 40 kg                                   |                                                                     |
| Interval/Minute                                                                  | Primele 2 perfuzii<br>(ml/oră/loc de<br>perfuzare) | Următoarele 2 - 3 perfuzii<br>(ml/oră/loc de perfuzare) | Primele 2 perfuzii<br>(ml/oră/loc de<br>perfuzare) | Următoarele 2 până<br>la 3 perfuzii<br>(ml/oră/loc de<br>perfuzare) |
| 10 minute                                                                        | 5                                                  | 10                                                      | 10                                                 | 10                                                                  |
| 10 minute                                                                        | 10                                                 | 20                                                      | 30                                                 | 30                                                                  |
| 10 minute                                                                        | 20                                                 | 40                                                      | 60                                                 | 120                                                                 |
| 10 minute                                                                        | 40                                                 | 80                                                      | 120                                                | 240                                                                 |
| Restul perfuziei                                                                 | 80                                                 | 160                                                     | 240                                                | 300                                                                 |

Dacă pacientul tolerează perfuziile inițiale în doză completă la nivelul locului de injectare și la viteza maximă de administrare, poate fi luată în considerare o creștere a vitezei de administrare pentru perfuziile următoare, decizia fiind la latitudinea medicului și a pacientului.

### 3. Locul de administrare

Locurile sugerate pentru administrarea medicamentului sunt partea mediană sau superioară a abdomenului și coapsele (figura 1). Dacă sunt utilizate 2 locuri diferite, acestea trebuie să fie pe părțile contralaterale ale corpului. Dacă se utilizează trei locuri, acestea trebuie să fie la cel puțin 10 cm unul de celălalt. A se evita administrarea în zone cu proeminențe osoase sau cicatriceale. Medicamentul nu trebuie administrat într-o zonă care prezintă semne de infecție sau inflamație acută sau în jurul acesteia, deoarece există pericolul diseminării unei infecții localizate. A se evita administrarea într-o zonă la mai puțin de 5 cm distanță de ombilic.



**Figura 1. Locuri de infuzie a imunoglobulinei de administrare subcutanată facilitată**

### 4. Monitorizarea în cursul administrării

Se vor măsura și nota la fiecare administrare temperatura, pulsul, frecvența respiratorie și tensiunea arterială cel puțin:

- înainte de administrare
- la încheierea administrării
- se va observa pacientul cel puțin pentru 20 de minute după terminare.

Dacă pacientul a prezentat la o administrare anterioară o reacție adversă, monitorizarea parametrilor menționați se va face mai frecvent.

Evaluarea și rezolvarea unor probleme legate de administrarea subcutanată sunt detaliate în tabelul 3.

| <b>Tabelul 3. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată.</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reacție la locul de injectare</b><br>(paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluați alergiile la leucoplast - utilizați leucoplast hipoalergenic</li> <li>- Evaluați diametrul acului - alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat</li> <li>- Evaluați lungimea acului - dacă este prea scurt infuzia se realizează intradermic</li> <li>- Evaluați locul de infuzie - poate fi prea apropiat de stratul muscular</li> <li>- Reduceți viteza de infuzie sau volumul per site</li> <li>- Evitați injectarea Ig în stratul intradermic- verificați dacă vârful acului este uscat înainte de introducere</li> <li>- Schimbați locul de infuzie</li> <li>- Luați în considerare aplicarea locală a unei creme anestezice</li> </ul> |
| <b>Scurgere la locul de</b>                                                                | - Evaluați acul - asigurați-vă că este inserat corect și bine fixat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>injectare</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluați locul de inserție - dacă este într-o arie supusă mișcărilor, schimbați locul</li> <li>- Evaluați lungimea acului - dacă este prea scurt, schimbați lungimea acului</li> <li>- Evaluați volumul de infuzie - reduceți volumul per site</li> <li>- Evaluați viteza de infuzie - reducerea acesteia poate fi utilă</li> </ul> |
| <b>Disconfort extrem datorat acului</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluați lungimea acului- asigurați-vă că nu este prea lung și iritant al peretelui abdominal</li> <li>- Asigurați-vă că acul a fost inserat "uscat", astfel încât să nu ajungă Ig în stratul intradermic</li> <li>- Considerați aplicarea locală a gheții sau a unei creme anestezice</li> </ul>                                   |
| <b>Timp de infuzie prea lung</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asigurați-vă că IgSC este adusă la temperatura camerei</li> <li>- Stabiliți volumul/site, viteza de infuzie, numărul de site-uri</li> <li>- Verificați echipamentul pentru infuzare, ca pompa să fie funcțională, bateria acesteia să nu fie descărcată</li> </ul>                                                                  |
| <b>Refluarea sângelui</b>               | Scoateți acul și inserați un ac nou într-un alt loc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### IV. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.
- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție 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 și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 3 luni.
  - După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.
  - În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.
- Interferența cu testele serologice:
  - După administrarea de imunoglobulină umană normală, creșterea tranzitorie în sângele pacienților a diversilor anticorpi transferați pasiv poate determina rezultate fals pozitive la testările serologice (ex: determinarea numărului de reticulocite, concentrației de haptoglobină și testului Coombs).
- Siguranța utilizării imunoglobulinelor subcutanate în timpul sarcinii nu a fost stabilită prin studii clinice controlate; Experiența clinică cu imunoglobuline sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra evoluției sarcinii, fătului sau nou-născutului.
- Imunoglobulinele sunt secretate în lapte și pot contribui la protejarea nou-născutului împotriva microorganismelor patogene cu poartă de intrare la nivelul mucoaselor.-Experiența clinică privind utilizarea imunoglobulinelor arată că nu se preconizează efecte nocive asupra fertilității.

#### V. REACȚII ADVERSE

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

În cazul apariției de reacții adverse severe, administrarea perfuziei trebuie întreruptă și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Prevenirea potențialelor complicații:

- injectarea foarte lentă a medicamentului la început pentru a ne asigura că pacienții nu prezintă sensibilitate la imunoglobulina umană normală

- monitorizarea cu atenție a pacienților pentru orice simptom care apare în timpul administrării:

- pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții 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 monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare

- toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

### **1. Reacțiile de hipersensibilitate:**

- Reacțiile reale de hipersensibilitate sunt rare; pot apărea în cazurile foarte rare de deficit de IgA cu anticorpi anti-IgA, fiind necesar ca acești pacienți să fie tratați cu precauție.

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspiciunea unor reacții de tip alergic sau anafilactic (erupții, prurit, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing și hipotensiune arterială) impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

- În funcție de severitatea reacțiilor asociate și practica medicală, administrarea unei premedicații poate preveni apariția acestui tip de reacții.

- Orice suspiciune de reacții alergice sau anafilactoide induse de administrarea de hialuronidază umană recombinantă necesită întreruperea imediată a perfuziei și, dacă este necesar, administrarea tratamentului medical standard.

### **2. Tromboembolism.**

- Au fost observate evenimente tromboembolice arteriale și venoase (infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, tromboze venoase profunde și embolii pulmonare) asociate cu administrarea de imunoglobuline.

- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și 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 precauție.

- Pacienții trebuie informați cu privire la primele simptome ale evenimentelor tromboembolice: dispnee, dureri, edem la nivelul membrelor, semne de focalizare neurologică și dureri toracice și trebuie sfătuiți să ia imediat legătura cu medicul, în cazul apariției acestor simptome.

- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 4.

| <b>Tabelul 4. Managementul efectelor adverse la domiciliu.</b>                        |                                |                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reacție</b>                                                                        | <b>Acțiune 1</b>               | <b>Acțiune 2</b>                                                                                             |
| <b>Ușoară</b> (frecvent cutanată)<br>Tumefacție largă și roșeață la locul de inserție | Aplică gheață la locul afectat | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit<br>Tumefacția trebuie să se rezolve în 24 - 48 h |

|                                                                                                                                                                             |                                                                                                           |                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Moderată</b><br>Cefalee, căldură, greață, frison, prurit, durere musculară, anxietate, amețeli, iritabilitate                                                            | <b>Oprește infuzia</b> pentru 30 de minute                                                                | Ia Paracetamol sau un antialergic dacă așa ai fost instruit.<br>Reîncepe administrarea după dispariția efectelor adverse. |
| <b>Severă</b><br>Durere toracică, dificultate în respirație, wheezing, prurit sever sau dacă oricare dintre simptomele ușoare sau moderate menționate anterior se agravează | <b>Oprește infuzia</b><br>Sună la 112 pentru a primi ajutor urgent<br>Întinde-te sau așază-te confortabil | Sună medicul tău sau asistenta ta cât mai repede                                                                          |

#### **VI. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacității terapeutice:**

- remiterea parțială sau completă a simptomelor și deficitelor neurologice conform scorurilor de cauză și tratament pentru dizabilități cauzate de neuropatia inflamatorie (INCAT), scala generală a dizabilității în bolile inflamatorii - Rasch (I-RODS), Medical Research Council Sum Score (MRC) sau Forța de Strângere/Prindere (Grip Strength)

- oricare dintre modalitățile enumerate mai sus pot fi utilizate, evaluarea putând fi făcută conform recomandărilor ghidului european EAN/PNS astfel:

- I-RODS: menținerea sau îmbunătățirea scorurilor percentila (ex.  $+ \geq 4$  puncte)
- INCAT scala de dizabilitate:  $- \geq 1$  punct
- MRC sum score (0-60) pentru monitorizarea funcțională:  $+ \geq 2$  to 4 puncte
- Forța de strângere/prindere:
  - o Martin Vigorimeter:  $+ \geq 8$  to 14 kPa
  - o Jamar hand grip dynamometer:  $+ \geq 10\%$

- evaluarea inițială trebuie efectuată la 12 săptămâni de la începerea tratamentului după care se poate trece la evaluări ad-hoc la nevoie (individualizat pentru fiecare pacient) pentru a adapta doza în funcție de scorurile specifice pentru riscul de recidivă

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- pacient necompliant
- evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte
- reacții severe la locul de administrare
- reacție de hipersensibilitate severă la substanța activă, hialuronidază sau oricare dintre excipienți
- oricare dintre situațiile care contraindică administrarea de FSCIg
- la solicitarea pacientului

#### **VIII. Prescriptori:**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii cu specialitatea neurologie și neurologie pediatrică din unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Boli Rare - tratamentul bolnavilor cu boli neurologice degenerative/inflamator-imune - forme cronice.

#### **Anexa Nr. 2**

#### **Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecțiuni/grup de afecțiuni**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|-----|--------------|----------|
|-----|--------------|----------|

|    |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | AE01E      | DIABET ZAHARAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2  | B008D      | PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3  | B013K      | MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4  | BD01D      | HEMOFILIA A și B și BOALA VON WILLEBRAND                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 5  | C005I      | SARTANI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 6  | CI01I-HTP  | HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 7  | H005E      | ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 8  | H006C      | TUMORI NEUROENDOCRINE - TRATAMENT CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 9  | J05AP      | HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 10 | L002G      | SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 11 | L04AA26-51 | LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI 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 - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1, ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 16 | L040M      | ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1 <sup>Ω</sup> ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**1 <sup>Ω</sup> , UPADACITINIB**1, APREMILASTUM**1 <sup>Ω</sup> |
| 17 | L041M      | SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ȘI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1 <sup>Ω</sup> ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM**1 <sup>Ω</sup>   |
| 18 | L043M      | POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIBUM**1, TOFACITINIBUM**1, UPADACITINIBUM**1, FILGOTINIBUM**1    |
| 19 | L044L      | PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|    |             |                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |             | CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ                                                                                                                                                                                  |
| 20 | LB01B       | HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB                                                                                                                                                                          |
| 21 | M003M       | OSTEOPOROZA - ACIDUM ALENDRONICUM**;<br>ACIDUM RISEDRONICUM**;<br>ACIDUM ZOLENDRONICUM**;<br>COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM + COLECALCIFEROLUM)**;<br>DENOSUMABUM (Prolia)**;<br>TERIPARATIDUM** (original și 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  | INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ                                                                                                                                                                   |
| 27 | D11AH-L04AA | DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM**1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Ω                                                                                                                              |
| 28 | B01AE-B01AF | ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)                                                                                                                                                                            |

### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 1 cod (AE01E): DIABET ZAHARAT

#### Introducere:

Diabetul zaharat (DZ) se definește ca un grup de tulburări metabolice care pot avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei. (după definiția OMS-1999).

Diabetul este o condiție definită prin nivelul de hiperglicemie care generează risc de afectare microvasculară (retinopatie, nefropatie și neuropatie). Acesta este asociat cu speranța de viață redusă, morbiditate semnificativă din cauza complicațiilor specifice asociate diabetului zaharat, risc crescut de complicații macrovasculare (boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice), și diminuarea calității vieții (după definiția WHO/IDF 2012).

#### Screening-ul diabetului și prediabetului la adulții asimptomatici

• Testarea trebuie luată în considerare la adulți supraponderali sau obezi ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) care au unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rudă de gradul I cu diabet</li> <li>• Rasă/etnie cu risc ridicat (de exemplu, afro-american, latin, american nativ, asiatic american)</li> <li>• Istoric de boală cardiovasculară</li> <li>• Hipertensiune arterială (<math>\geq 140/90 \text{ mmHg}</math> sau pe terapie pentru hipertensiune)</li> <li>• Nivelul de colesterol HDL <math>&lt; 35 \text{ mg/dL}</math> și/sau un nivel de trigliceride <math>&gt; 250 \text{ mg/dL}</math></li> <li>• Femeile cu sindrom de ovar polichistic</li> <li>• Sedentarismul</li> <li>• Alte afecțiuni clinice asociate cu rezistența la insulină (ex. Obezitate severă, acantosis nigricans)</li> <li>• Pacienții cu prediabet (<math>A1C = 5.7 - 6.4\%</math>, alterarea glicemiei a jeun sau alterarea toleranței la glucoză) trebuie testați anual. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Femeile care au fost diagnosticate cu diabet gestațional sau care au născut feți cu greutatea la naștere <math>&gt; 4000 \text{ g}</math>.</li> </ul> </li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pentru toți pacienții, în special cei cu suprapondere/obezitate, testarea trebuie să înceapă la vârsta de 45</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

de ani.

- Dacă rezultatele sunt normale, testarea trebuie repetată la intervale de minimum 3 ani, luând în considerare testarea mai frecventă în funcție de rezultatele inițiale și de starea riscului.

### Criteriile de diagnostic ale diabetului zaharat (DZ)

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HbA1c</b> $\geq 6.5\%$                                                                                                               |
| <b>SAU</b>                                                                                                                              |
| <b>Glicemie plasmatică a jeun</b> $\geq 126$ mg/dl<br>Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric<br>pentru cel puțin 8 ore |
| <b>SAU</b>                                                                                                                              |
| <b>Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO</b> $\geq 200$<br>mg/dl<br>TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră<br>dizolvată în apă       |
| <b>SAU</b>                                                                                                                              |
| <b>Glicemie plasmatică în orice moment al zilei</b><br>$\geq 200$ mg/dl în prezența simptomelor de<br>hiperglicemie                     |

**Figura 1.**

În absența simptomelor clare de hiperglicemie (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală), rezultatele trebuie confirmate prin testarea repetată într-o zi separată. (figura 1). Adaptat și modificat după [1], [2].

### Criterii de diagnostic pentru prediabet

|                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alterarea glicemiei a jeun</b><br><b>Glicemie plasmatică a jeun</b> = 100-125 mg/dl<br>Statusul a jeun este definit ca lipsa aportului caloric<br>pentru cel puțin 8 ore |
| <b>Alterarea toleranței la glucoză</b><br><b>Glicemie plasmatică la 2 ore pe TTGO</b> =<br>140-199 mg/dl<br>TTGO se efectuează cu 75 g glucoză anhidră<br>dizolvată în apă  |
| <b>OR</b>                                                                                                                                                                   |
| <b>HbA1c</b> $\geq 5.7-6.4\%$                                                                                                                                               |

**Figura 2. Criterii de diagnostic pentru prediabet.** Adaptat și modificat după [1], [2].



### **Depistarea și diagnosticul diabetului zaharat gestațional (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 și criterii de diagnosticare pentru populația generală
- Femeile cu antecedente de DZG ar trebui să facă o examinare pe tot parcursul vieții pentru dezvoltarea diabetului sau prediabetului cel puțin o dată la 3 ani
- Se recomandă screeningul DZ tip 2 nedagnosticat, la prima vizită prenatală la femeile cu factori de risc, utilizând criterii de diagnosticare pentru populația generală
- Pentru diagnosticul DZG se efectuează TTGO cu 75 g glucoză anhidră, cu măsurarea glucozei plasmatice a jeun și la 1 și 2 h, în perioada 24 - 28 săptămâni de sarcină, la femeile care nu au fost diagnosticate anterior cu diabet
- TTGO trebuie efectuat dimineața, după un repaus alimentar de cel puțin 8 ore.
- Diagnosticul de diabet gestațional 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  $\beta$ , care induce deficit absolut de insulină)
  - Autoimun (90% din cazuri)
  - Idiopatic (10% din cazuri)
2. **Diabet zaharat tip 2** (defect secretor de insulină progresiv și rezistență la insulină)
3. **Diabet zaharat gestațional** (diabet diagnosticat în intervalul 24 - 28 săptămâni de sarcină).
4. **Tipuri specifice de diabet** - diabet secundar.
  - **Defecte genetice ale funcției celulelor  $\beta$**  (MODY - Diabetul zaharat al tinerilor cu debut la maturitate.)
  - **Defecte genetice ale acțiunii insulinei** (rezistență la insulină de tip A, etc.)
  - **Afecțiuni ale pancreasului exocrin** (pancreatită acută/cronică, traumă, pancreatectomie, neoplazie, fibroză chistică, hemocromatoză, etc.)
  - **Endocrinopatii** (sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom, glucagonom etc.)
  - **Indus de medicamente/substanțe chimice** (glucocorticoizi, tiazide etc.)
  - **Infecții** (rubeolă congenitală, citomegalovirus etc.)
  - Forme neobișnuite de **boli autoimune** (anticorpi anti-receptor insulenic, sindromul "Omuli rigid"), etc.
  - **Alte sindroame genetice** (sindromul Down, coreea Huntington, sindromul Klinefelter, sindromul Prader Willy, sindromul Turner, etc.)

### **CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI STADIALĂ A DIABETULUI**

DZ tip 1 este caracterizat prin insuficiență beta-celulară severă, ca urmare a distrucției autoimune a celulelor beta-insulare (cel mai frecvent) sau din cauze necunoscute (idiopatic).

DZ tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale. (figura 3)

| Stadii clinice evolutive |                      |                                                               |                      |                                                                            |
|--------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Stadii evolutive         | Normoglicemie        | Hiperglicemie                                                 |                      |                                                                            |
| Tipuri de Diabet         | Glicoreglare normală | Alterarea toleranței la glucoză<br>Glicemie bazală modificată | Diabet zaharat       |                                                                            |
|                          |                      |                                                               | Nu necesită insulină | Necesită insulină pentru control<br>Necesită insulină pentru supraviețuire |
| Diabet zaharat tip 1     | →                    | →                                                             | →                    | →                                                                          |
| Diabet zaharat tip 2     | →                    | →                                                             | →                    | →                                                                          |
| Alte tipuri Specific     |                      |                                                               |                      |                                                                            |
| Diabet Gestational       |                      |                                                               |                      |                                                                            |

**Figura 3. Stadiile evolutive ale diabetului zaharat.** Adaptat și modificat după [1], [2].

La nivel mondial, populația se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența DZ diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor ADA, prevalența DZ va atinge 9% la nivel global. În România, conform datelor din studiul PREDATORR, în anul 2016 prevalența DZ era de 11,6%, iar a prediabetului de 16,5%.

Obiectivul protocolului este de a recomanda diabetologilor algoritmul și criteriile de tratament conform ghidurilor internaționale, validate de date clinice recente, precum și de practica medicală curentă, asigurând abordarea integrată a diabetului zaharat și a complicațiilor asociate, cu un management adecvat al costurilor. Protocolul se bazează în principal pe recomandările din Consensul ADA/EASD 2018 cu actualizările din 2019 și pe recomandările ADA2020, acestea fiind cele mai larg recunoscute seturi de recomandări la nivel mondial în ceea ce privește managementul diabetului zaharat.[2]

Protocolul stabilește modalități generale de abordare terapeutică (farmacologice și nefarmacologice) în DZ nou descoperit, precum și pe parcursul istoriei naturale a bolii.

Țintele terapeutice sunt cele menționate în ghidurile actualizate IDF[1], ADA[2] și EASD[3].

Țintele terapeutice vor fi adaptate în funcție de speranța de viață, de comorbidități, de dorința și posibilitățile pacientului de automonitorizare și control și vor viza controlul glicemic, controlul tensiunii arteriale, controlul lipidic și controlul ponderal.

#### **Stabilirea obiectivelor glicemice individualizate**

Managementul hiperglicemiei la pacienții cu DZ este evaluat prin:

- Dozarea **hemoglobinei glicate (HbA1c)** se recomandă la interval de 6 luni pentru pacienții care au un control glicemic optim și stabil și la interval de 3 luni la pacienții la care nu se ating obiectivele glicemice individualizate sau la pacienții la care s-a modificat terapia antidiabetică [ADA2020].

- **Automonitorizare glicemică** este eficientă pentru ajustarea medicației de către pacienți, în special în cazul insulinoterapiei, dar se pot omite hipoglicemii asimptomatice, apărute în special în cursul nopții.

- **Monitorizare glicemică continuă** (evaluarea nivelului glucozei din țesutul interstițial prin intermediul sistemelor de monitorizare glicemică continuă) permite evaluarea eficacității și siguranței (frecvența și 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 și modificat după [2], [3].

Obiectivele glicemice trebuie individualizate în funcție de riscul de hipoglicemie, de antecedentele de hipoglicemie severă, de prezența și severitatea complicațiilor cardiovasculare cronice sau a comorbidităților, de speranța de viață și de aderența și complianța pacienților la tratament și automonitorizare glicemică.

#### **Tratamentul nefarmacologic**

Scop: modificarea stilului de viață.

Se bazează pe educație medicală terapeutică, vizând în principal dietoterapia (terapia medicală nutrițională) și activitatea fizică.

Tratamentul nefarmacologic este menținut obligatoriu pe tot parcursul bolii.

Poate fi încercat, în mod excepțional, ca unică modalitate terapeutică, și doar în condițiile unei monitorizări atente a evoluției bolii, la unii pacienți cu DZ tip 2 (de exemplu la pacienții la care după 3 luni de terapie cu metformin, în doze minime, se ating țintele terapeutice și acestea sunt ulterior menținute).

**Tratamentul farmacologic** include terapia non-insulinică și insulinoterapia. (figura 4, tabel 1)

Terapia non-insulinică (antidiabetice orale și terapii injectabile cu agoniști de receptori de glucagon-like peptide-1-AR GLP-1): indicată în DZ tip 2 și unele tipuri specifice de diabet

- În monoterapie

- În terapie combinată (dublă și triplă), inclusiv cu AR GLP-1

Insulinoterapia: indicație absolută în DZ tip 1, poate fi necesară în DZ tip 2, tipuri specifice de DZ și DZ gestațional

[illegible]

## Beneficiile și limitările terapiei antidiabetice

| Clasă<br>terapeutică | Eficacitate<br>glicemică | Efecte<br>cardiovasculare | Risc de<br>hipoglicemie | Efect pe<br>greutate | Reacții adverse/<br>Contraindicații | Cale de<br>administrare |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|----------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------|

|                                                                                                                                                              |                                           |                                                                                               |        |                                           |                                                                                                                                                                                                                                |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Biguanide</b><br>Metformin                                                                                                                                | Mare<br>Glicemie<br>bazală                | Potențial<br>beneficiu în<br>BCV<br>aterosclerotică                                           | Neutru | Neutru/<br>Ușoară<br>scădere<br>ponderală | Efecte adverse<br>gastrointestinale<br>(greață, diaree)<br>Deficit de<br>Vitamina B12<br>Acidoză lactică<br>(rară)<br>Contraindicat în<br>insuficiența<br>hepatică                                                             | Oral                                         |
| <b>Inhibitori de<br/>SGLT-2</b><br>Dapagliflozin<br>Canagliflozin<br>Empagliflozin                                                                           | Intermediară<br>Glicemie<br>postprandială | Beneficiu în<br>insuficiența<br>cardiacă și BCV<br>aterosclerotică<br>Reduce<br>progresia BCR | Neutru | Scădere<br>ponderală                      | Risc de<br>cetoacidoză<br>diabetică<br>Infecții<br>genitourinare<br>Risc de<br>hipovolemie<br>Hipotensiune<br>Risc de gangrenă<br>Fournie<br>Risc de fracturi și<br>amputații<br>(canagliflozin)<br>↑LDL-Colesterol            | Oral                                         |
| <b>Agoniști de<br/>receptor/<br/>analogi de<br/>GLP-1</b><br>Exenatid cu<br>eliberare<br>prelungită<br>Dulaglutid<br>Liraglutid<br>Lixisenatid<br>Semaglutid | Mare<br>Glicemie<br>postprandială         | Neutru:<br>Lixisenatid                                                                        | Neutru | Scădere<br>ponderală                      | Risc de neoplasm<br>medular tiroidian<br>(liraglutid,<br>dulaglutid,<br>exenatid)<br>Efecte adverse<br>gastrointestinale<br>(greață, vărsături,<br>diaree)<br>Posibile reacții la<br>locul de injectare<br>? Pancreatită acută | Injectabil<br>s.c./Oral<br>(Semaglutide<br>) |

|                                                                                            |                                                                                                         |                                                                      |                                                                                                                                                                                                           |                       |                                                                                                                                            |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Inhibitori de DPP-4</b><br>Sitagliptin<br>Saxagliptin<br>Linagliptin<br>Vildagliptin    | Intermediară<br>Glicemie<br>postprandială                                                               | Risc potențial<br>pentru<br>insuficiență<br>cardiacă:<br>Saxagliptin | Neutru                                                                                                                                                                                                    | Neutru                | Potențial risc de<br>pancreatită acută<br>Dureri articulare                                                                                | Oral                         |
| <b>Inhibitori de alfa glucozidază</b><br>Acarboză<br>Miglitol<br>Voglibose                 | Intermediară<br>Glicemie<br>postprandială                                                               |                                                                      | Neutru                                                                                                                                                                                                    | Neutru                | Efecte adverse<br>gastrointestinale<br>(flatulență, diaree)                                                                                | Oral                         |
| <b>Sulfonilureice</b><br>Glibenclamid<br>Gliclazid<br>Glimepirid<br>Gliquadona<br>Glipizid | Mare<br>Glicemie<br>bazală și<br>postprandială                                                          |                                                                      | Risc crescut<br>de<br>hipoglicemie<br>Glucagonul<br>este<br>ineficient în<br>corecția<br>acestor<br>hipoglicemii.<br>Risc ↑:<br>glibenclamid<br>, glipizid<br>GITS<br>Risc ↓:<br>gliclazid,<br>glimepirid | Creștere<br>ponderală | ↓ Precondiționarea<br>ischemică<br>cardiovasculară<br>(Sulfonilureice din<br>generația I)<br>Contraindicate în<br>insuficiența<br>hepatică | Oral                         |
| <b>Glinide</b><br>Repaglinide<br>Nateglinide                                               | Intermediară<br>Glicemie<br>postprandială                                                               |                                                                      | Moderat                                                                                                                                                                                                   | Creștere<br>ponderală | Contraindicat în<br>insuficiența<br>hepatică                                                                                               | Oral                         |
| <b>Insulină</b>                                                                            | Mare<br>Glicemie<br>bazală -<br>insulină bazală<br>Glicemie<br>postprandială -<br>insulină<br>prandială |                                                                      | Crescut                                                                                                                                                                                                   | Creștere<br>ponderală | Hipoglicemie<br>Lipodistrofia<br>atrofică sau<br>hipertrofică                                                                              | Injectabil<br>s.c./Inhalator |
| <b>Analogi de Amylină</b><br>Pramlintide                                                   | Mare<br>Glicemie<br>postprandială                                                                       |                                                                      | Neutru                                                                                                                                                                                                    | Scădere<br>ponderală  | Efecte adverse<br>gastrointestinale<br>(greață, vărsături)                                                                                 | Injectabil                   |

|                        |               |                  |        |                         |                            |      |
|------------------------|---------------|------------------|--------|-------------------------|----------------------------|------|
| <b>Tiazolidindione</b> | Mare          | Beneficiu        | Neutru | Creștere                | Edeme                      | Oral |
| Pioglitazona           | Glicemie      | potențial în BCV |        | ponderală               | Insuficiență               |      |
|                        | postprandială | aterosclerotică  |        | (retenție de<br>fluide) | cardiacă                   |      |
|                        |               |                  |        |                         | Fracturi<br>Cancer vezical |      |

Tabel 1. Antidiabeticele orale, non-insulinice și insulina\*).

\*) Observație: Unele clase terapeutice (analogii de amilină) sau molecule din unele clase terapeutice nu sunt disponibile în prezent în Europa și/sau România.

## 1. Monoterapia

Terapia de linia întâi este reprezentată de metformin și măsuri extinse de stil de viață (inclusiv gestionarea greutateii și exerciții fizice). Acestea vor fi aplicate de la momentul diagnosticului DZ tip 2.

Monoterapia presupune, pe lângă modificarea stilului de viață (reducerea greutateii corporale, creșterea activității fizice la 30 - 45 de minute/zi), și reducerea conținutului caloric al meselor în combinație cu tratamentul cu metformin.

Pentru a minimiza riscul reacțiilor adverse la metformin, tratamentul trebuie început cu doze mici și crescute treptat până la doza maximă tolerată.

Eficiența tratamentului se evaluează într-un interval de 1 până la maxim 3 luni de la inițierea tratamentului.

Dacă metformin nu este tolerat sau este contraindicat, în principiu, opțiunile terapeutice în monoterapie includ fie un inhibitor SGLT2 sau inhibitor DPP-4, SU (sulfonilureice) sau tiazolidindione (agoniști PPAR- $\gamma$ ) (pioglitazonă) sau AR GLP-1; în aceste cazuri, se preferă un inhibitor SGLT2 sau un inhibitor DPP-4 sau un AR GLP-1 la pacienții cu obezitate și la cei  $\geq$  cu risc crescut de hipoglicemie; agoniștii PPAR- $\gamma$  nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență cardiacă; Decizia privind medicația anti-hiperglicemiantă utilizată ca monoterapie trebuie să țină cont de existența recomandării de monoterapie pentru medicamentul în cauză conform protocolului pentru moleculă respectivă.

Dacă nu se obțin țintele terapeutice, în condițiile unei aderențe și compliance bune la tratament și 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 și anume nu s-a atins controlul glicemic, cumulul de factori de risc și comorbiditățile, în primul rând afecțiunile cardiovasculare și boala renală cronică:

**A. La pacienții CU semne sugestive de risc înalt (vârsta  $\geq$  55 ani și 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) și IC (insuficiență cardiacă) au prioritate clasele/medicamentele cu efect benefic dovedit asupra riscului cardio-vascular și cu beneficii renale dovedite.**

Aceste efecte au fost demonstrate pentru inhibitorii SGLT2 și unii agoniști ai receptorilor GLP-1.

De asemenea, inhibitorii SGLT2 sunt de preferat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

La pacienții cu boală renală cronică, inclusiv cu rata de filtrare glomerulară și/sau proteinurie, oricare dintre aceste clase este de preferat - în primul rând inhibitorii SGLT2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora, apoi agonistii receptorilor GLP-1, datorită efectelor dovedite de protecție la nivel renal. (tabele 2, 3)

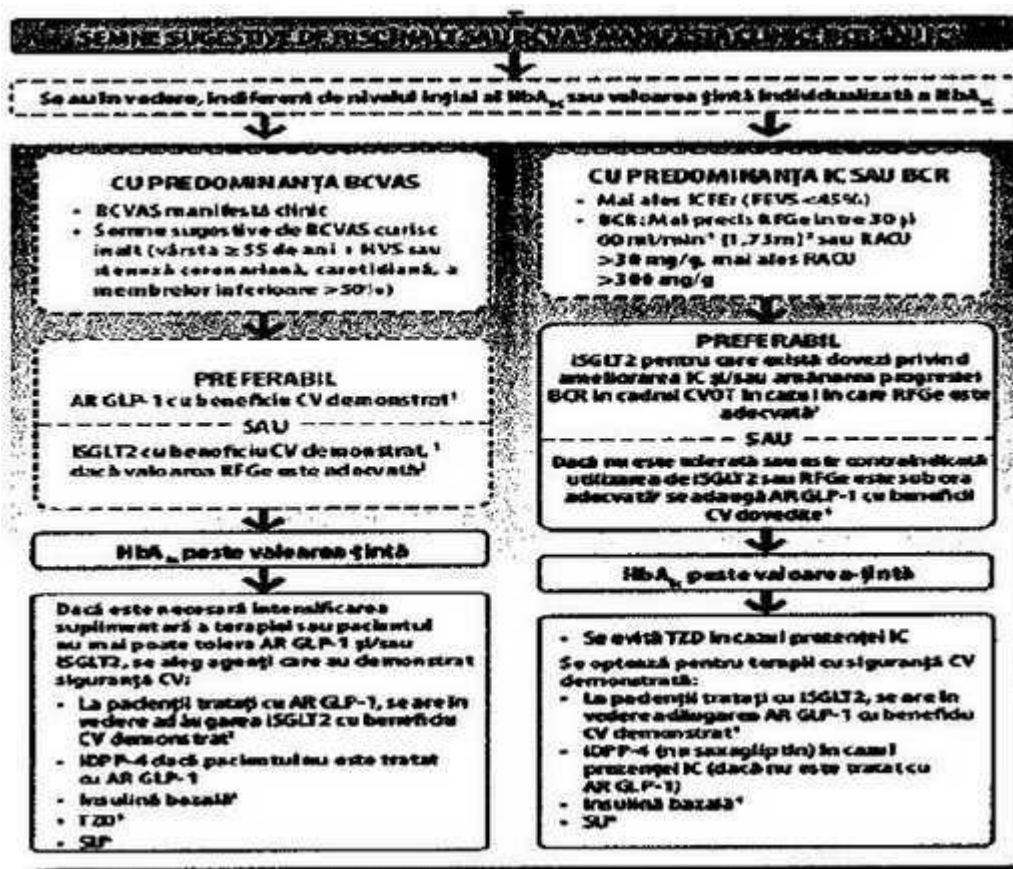


**Fig. 4a** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **CU semne sugestive de risc înalt sau BCVAS manifestă clinic, BCR și IC**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGe pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV



† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență

Cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

**B. La pacienții FĂRĂ semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boală cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă), alte 3 sub-obiective care trebuie evaluate și prioritizate sunt riscul de hipoglicemie, reducerea greutății corporale și costul sau accesul la medicație și în funcție de care trebuie să se facă alegerea medicației anti-hiperglicemice asociată la metformin:**

La pacienții 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- $\gamma$  (Figura 4b).

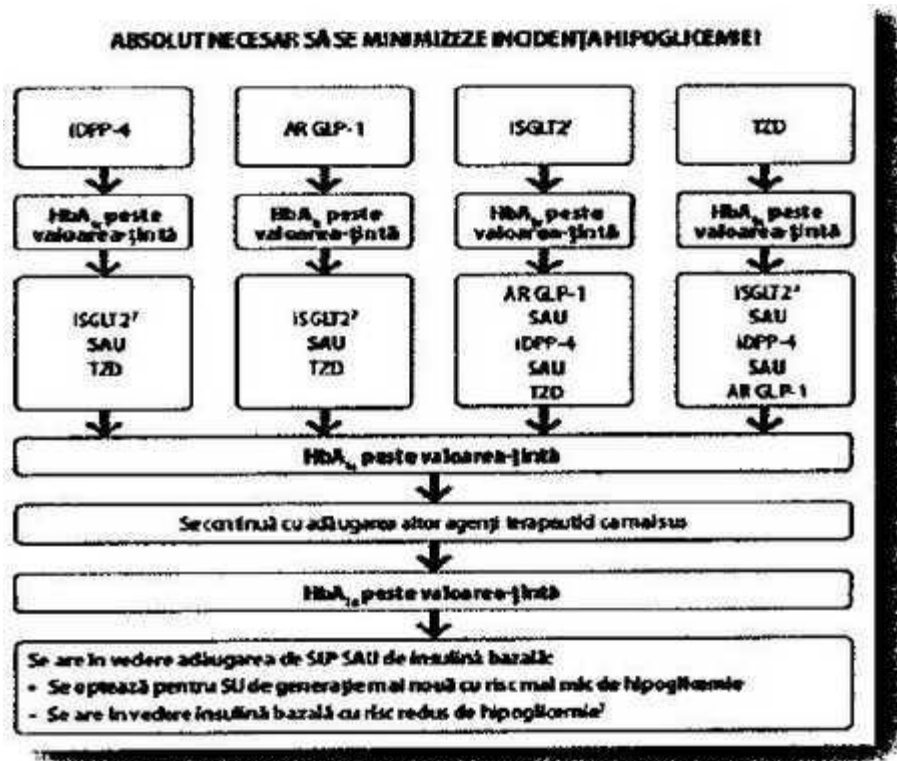


**Fig. 4b** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ** semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă) și la care este absolut **necesar să se minimizeze incidența hipoglicemiei**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGc pentru inițierea și continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului

Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFer = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare;

SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

În mod similar, agonistii receptorilor GLP-1 și inhibitorii SGLT2 sunt de elecție la pacienții cu diabet zaharat și obezitate la care **reducerea în greutate** este un sub-obiectiv important (Figura 4c).

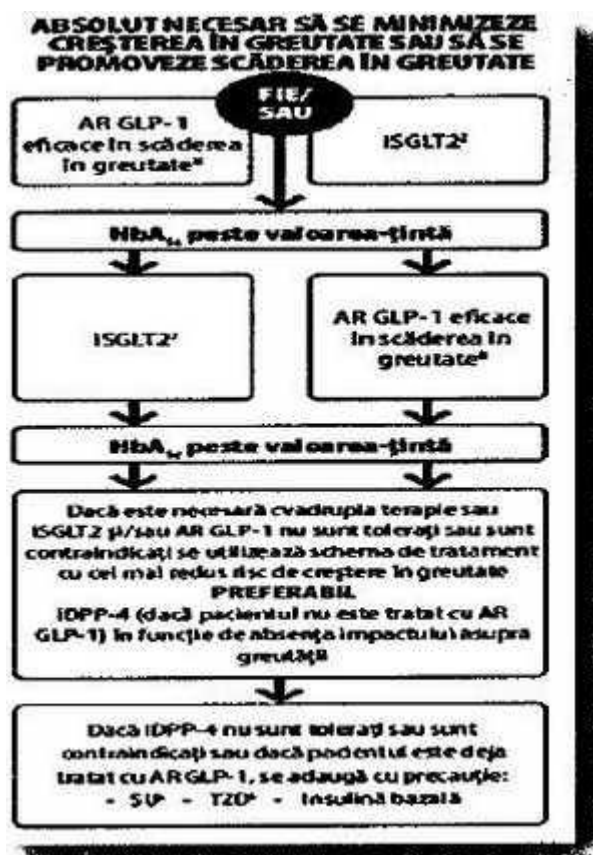


**Fig. 4c** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ** semne sugestive de risc înalt sau BCRV (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă) și la care este absolut **necesar** să se minimizeze creșterea în greutate sau să se promoveze scăderea în greutate: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

#### Legendă:

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.
2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFG pentru inițierea și continuarea tratamentului
3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF
4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV
5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV
- † Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond
6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFeR = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinare; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

Utilizarea sulfonilureicelor ca și etapă de intensificare a tratamentului imediat după metformin trebuie să țină cont de potențialul lor de reducere a glicemiei, de riscul de hipoglicemie și de efectele asupra greutății (a se vedea Figura 4), fiind o clasă de medicamente care are avantajul unui cost redus - Figura 4d. La alegerea sulfonilureicului, se va ține cont de diferențele între reprezentanții acestei clase. Astfel, glibenclamida (cunoscută sub numele de gliburidă în Statele Unite și Canada) prezintă un risc mai mare de hipoglicemie, iar glipizida, glimepirida și gliclazida au un risc mai scăzut de hipoglicemie. Rezultatele cardiovasculare cu sulfoniluree în unele studii observaționale au ridicat îngrijorări, deși constatările din recenzii sistematice recente nu au constatat nicio creștere a mortalității prin toate cauzele în comparație cu alte tratamente active. Gliclazida cu eliberare prelungită (studiul ADVANCE) și glimepirida (studiul CAROLINA) au demonstrat neutralitate cardiovasculară. Educația pacientului și folosirea dozelor mici sau variabile cu alegerea de sulfoniluree de generație nouă pot atenua riscul de hipoglicemie. Cea mai mare precauție în acest sens este justificată pentru persoanele cu risc crescut de hipoglicemie, cum ar fi pacienții mai în vârstă și cei cu BCR [2, 3]. (Figura 4d)

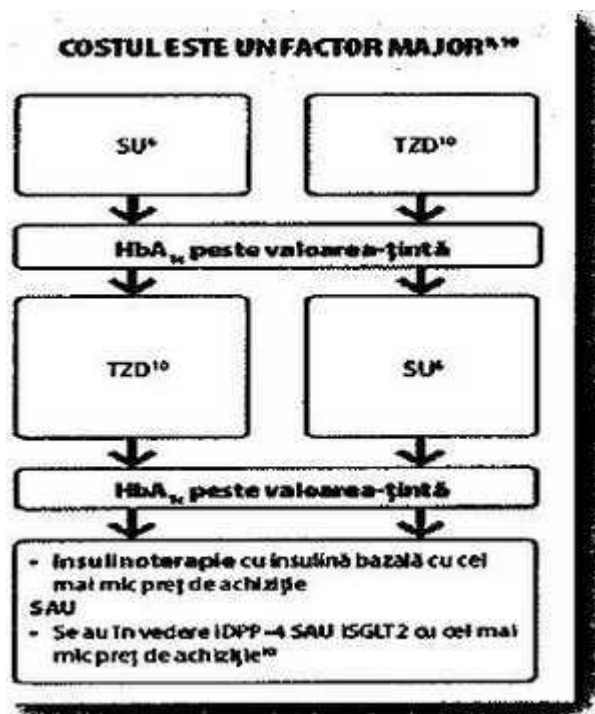


**Fig. 4d** Medicația hipoglicemiantă în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la cei **FĂRĂ** semne sugestive de risc înalt sau BCVAS (boală cardiovasculară aterosclerotică) manifestă clinic, BCR (boala cronică de rinichi) și IC (insuficiență cardiacă) și la care **costul este un factor major**: abordare generală. Adaptat și modificat după [2].

**Legendă:**

1. Beneficiu CV dovedit înseamnă că în informațiile de prescriere există indicație pentru reducerea evenimentelor CV.

2. Se va ține cont de faptul că informațiile de prescriere ale iSGLT2 prezintă diferențe de la o regiune la alta și în funcție de fiecare agent în parte din punct de vedere al nivelului indicat al RFGc pentru inițierea și continuarea tratamentului

3. Empaglifozin, canaglifozin și dapaglifozin au demonstrat ameliorarea IC și 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 insuficiență cardiacă din studiul DAPA-HF

4. Insulina degludec sau insulina glargin U100 a demonstrat siguranță CV

5. Doza redusă poate fi mai bine tolerată, deși este mai puțin studiată în privința efectelor CV

† Relevante oricând acestea devin considerații clinice noi indiferent de medicația hipoglicemiantă de fond

6. Se optează pentru SU de generație mai nouă în vederea reducerii riscului de hipoglicemie, glimepirid a demonstrat Siguranță 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-morbidități specifice (fără boală CV manifestă clinic, risc redus de hipoglicemie și evitarea

Creșterii în greutate nu este prioritară sau nu există co-morbidități corelate cu greutatea corporală)

10. Se au în vedere costurile medicamentelor specifice țării și regiunii.

Actualizările raportului de consens din 2018 sunt indicate cromatic cu magenta.

BCVAS = boală cardiovasculară aterosclerotică; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului Stâng; CV = cardiovascular (ă); HVS = hipertrofie ventriculară stângă; ICFe = insuficiență Cardiacă cu fracție de ejeție redusă; RACU = raport albumină-creatinină urinară; SU = sulfoniluree; TZD = tiazolidindionă

**Triplă terapie:**

Este recomandată la pacienții care nu ating țintele glicemice individualizate prin dublă terapie. Triplă terapie presupune terapia cu metformin (în toate cazurile, cu excepția contraindicațiilor) și alte două medicamente cu mecanisme de acțiune diferite din următoarele clase terapeutice: inhibitori SGLT2, inhibitori DPP-4, agoniști ai receptorilor GLP-1, inhibitori de alfa-glucozidază (acarboză), agoniști PPAR-γ și sulfoniluree (vezi schemele din figurile 4-4a-4b-4c-4d).

În această etapă, alegerea medicației de asociere trebuie să se bazeze pe aceleași premise ca și în cazul dublei terapii și să respecte principiile generale de asociere a medicamentelor anti-hiperglicemiente. (tabel 2, 3)

De asemenea este important să se aibă în vedere asocierea, atunci când este posibilă a medicamentelor (claselor de medicamente anti-hiperglicemiente) cu acțiune sinergică (de ex. MET + inhibitor SGLT2 + inhibitor DPP-4; MET + inhibitor SGLT2 + agonist GLP-1; MET + agonist PPAR-γ + agonist GLP-1) în combinațiile permise de protocoalele în vigoare.

În cazul dublei și triplei terapii orale, utilizarea de medicamente anti-hiperglicemice de tip combinații în doză fixă trebuie avută în vedere cu prioritate datorită impactului pozitiv pe creșterea complianței și aderenței pacienților la tratament.

Asocieri terapeutice permise conform protocolului de tratament în vigoare

|                                                                                                                                                                                                                         | Monoterapie | Dubla terapie             |                                     |                                      |                                                |                                                | Triplică terapie                                  |                                                   |                                                   | Tratament cu GLP-1/R in paralel cu insulină | Tratament cu SGLT-2 în paralel cu insulină | Tratament cu SGLT-2 în paralel cu insulină și GLP-1/R |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                         |             | Dubla terapie cu insulină | Dubla terapie cu insulină și SGLT-2 | Dubla terapie cu insulină și GLP-1/R | Dubla terapie cu insulină și SGLT-2 și GLP-1/R | Dubla terapie cu insulină și SGLT-2 și GLP-1/R | Triplică terapie cu insulină și SGLT-2 și GLP-1/R | Triplică terapie cu insulină și SGLT-2 și GLP-1/R | Triplică terapie cu insulină și SGLT-2 și GLP-1/R |                                             |                                            |                                                       |
| Asocieri permise conform protocolului de tratament în vigoare                                                                                                                                                           |             |                           |                                     |                                      |                                                |                                                |                                                   |                                                   |                                                   |                                             |                                            |                                                       |
| Asocieri posibile dar atenție la reducerea dozei/precauție la modificarea dozei                                                                                                                                         |             |                           |                                     |                                      |                                                |                                                |                                                   |                                                   |                                                   |                                             |                                            |                                                       |
| Asocieri posibile dar în baza protocolului de boală și a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolului unui produs care reprezintă o combinație/asociere medicamentoasă în doză fixă) |             |                           |                                     |                                      |                                                |                                                |                                                   |                                                   |                                                   |                                             |                                            |                                                       |
| Asociere medicamentoasă imposibilă și nerecomandată                                                                                                                                                                     |             |                           |                                     |                                      |                                                |                                                |                                                   |                                                   |                                                   |                                             |                                            |                                                       |

- : asocieri permise conform protocolului pentru molecula/produsul respectiv
- : asociere posibilă dar atenție la reducerea dozei/precauție la modificarea dozei
- : asocieri posibile dar în baza protocolului de boală și a protocolului unui produs diferit (în majoritatea cazurilor în baza protocolului unui produs care reprezintă o combinație/asociere medicamentoasă în doză fixă)
- : asociere medicamentoasă imposibilă și nerecomandată

Tabel 2. Asocieri terapeutice ale protocoalelor de terapie aflate în vigoare.



- Complicații acute: cetoacidoză diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară
- Pre-, intra-, postoperator
- Sarcină și lactație.

**II. Indicații pentru schimbarea terapiei antihiperglicemice (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 și/sau HbA1c repetat peste țintele stabilite individualizat); și
- Încercări lipsite de succes de a elimina cauze potențiale de hiperglicemie ce pot fi corectate, precum:

- Erori în dietă;
- Nivel redus de activitate fizică;
- Utilizare neregulată a medicamentelor antidiabetice orale (aderență slabă);
- Infecții;
- Doze necorespunzătoare de antidiabetice orale/AR GLP-1.

În general, înainte de inițierea terapiei cu insulină, se recomandă utilizarea terapiei injectabile cu un AR-GLP-1 (dacă acesta nu a fost utilizat într-o treaptă anterioară).

**III. Indicații pentru inițierea 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 pacienții supraponderali sau obezi cu LADA, este benefică utilizarea metformin în asociere cu insulină.

**IV. Indicații pentru terapia temporară cu insulină:**

- Decompensarea controlului glicemic de cauze tranzitorii (infecții, traumă, terapie cu glucocorticoizi etc.);
- Proceduri chirurgicale;
- AVC;
- Intervenție coronariană percutanată (PCI);
- Sindrom coronarian acut;
- Altă afecțiune acută care necesită internare în secția de terapie intensivă.

**V. Algoritmul tratamentului cu insulină în diabetul zaharat de tip 2 (figura 5)**

**Figura 5:** Intensificarea tratamentului injectabil. Adaptat și modificat după [2].





convingătoare pentru stabilirea superiorității eficacității și siguranței tratamentului cu insulină premixată umană sau analogi de insulină. Alegerea unui anumit produs cu insulină trebuie făcută în mod individual, luând în considerare preferințele pacientului asupra numărului zilnic de mese.

1. Doza inițială este 0,1 - 0,2 unități/kg sau 10 unități.

2. La pacienții tratați cu insulină, medicamentele antidiabetice orale și terapiile injectabile pe bază de incretine se pot utiliza conform indicațiilor aprobate și în conformitate cu protocolul fiecărei molecule:

- Tratamentul cu metformin trebuie continuat la toți pacienții, dacă este tolerat și nu este contraindicat;

- În cazul pacienților supraponderali sau obezi se preferă terapia combinată cu metformin și inhibitor SGLT2 sau terapia pe bază de incretine (inhibitor DPP-4 sau agonist al receptorilor GLP-1);

- În cazul pacienților cu greutate corporală normală, poate fi luată în considerare asocierea cu o sulfoniluree.

3. Controlul glicemiei trebuie evaluat pe o perioadă de 4 - 5 zile, cu creșterea treptată a dozei cu 2 - 4 unități în funcție de rezultatele obținute la auto-monitorizarea glicemiei, până la stabilirea controlului.

4. Dacă necesarul zilnic de insulină bazală este  $> 0,3 - 0,5$  unități/kg, fără obținerea controlului glicemic și al greutății corporale, se poate lua în considerare intensificarea tratamentului cu mixtură de insulină sau analog de insulină cu acțiune bifazică; de asemenea, se poate lua în considerare asocierea insulinei cu durată lungă de acțiune (administrată o dată sau de două ori pe zi) cu insulină cu durată scurtă de acțiune/analog de insulină cu acțiune rapidă administrat la 1 - 3 mese (regim bazal-plus, terapie intensivă cu insulină). Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentelor care stimulează secreția de insulină.

5. Dacă se utilizează doze zilnice crescute de insulină ( $> 100$  unități), indicând rezistența la insulină, trebuie luate în considerare cauzele rezistenței la insulină și riscul de reacții adverse. Se recomandă încercarea de a reduce nivelul de rezistență 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 injecții 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 funcție de valorile glicemiei, necesarul energetic și activitatea fizică;
- Definirea exactă a valorilor țintă ale glicemiei;
- Educația terapeutică și nutrițională adecvată și 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 injecții multiple cu insulină:**

- Analogi de insulină cu durată scurtă de acțiune sau cu acțiune rapidă înainte de mese;
- Și
- Insulină NPH sau analog de insulină cu durată lungă de acțiune pentru a asigura un nivel constant de insulină bazală, înainte de culcare și/sau dimineața. În unele cazuri de diabet zaharat de tip 2, cu niveluri normale ale glicemiei bazale, poate fi considerată administrarea injecțiilor cu insulină/analog de insulină cu durată scurtă de acțiune la momentul mesei.

### III. Algoritmul terapeutic dacă se utilizează pompa de insulină:

Tratamentul cu pompa de insulină trebuie monitorizat în centre cu experiență în acest fel de terapie. Această abordare este utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și alte forme specifice de diabet (de ex., diabet asociat fibrozei chistice).

#### 1. Indicații:

- a. Necesitar de insulină în doze mici (de ex., la copii);
- b. Episoade recurente, imprevizibile de hipoglicemie;
- c. Lipsa identificării hipoglicemiei;
- d. Stil de viață dezordonat și mese neregulate;
- e. Hiperglicemie matinală;
- f. Diabet zaharat pre-gestațional dificil de controlat cu multiple injecții cu insulină;
- g. Preferința pacientului, dacă sunt acceptate costurile acestui tratament.

#### 2. Contraindicații:

- a. Nivel intelectual/educațional scăzut al pacientului;
- b. Compliantă redusă la tratament;
- c. Fără posibilitatea de consult într-o clinică specializată

### **Analogii de insulină**

Tratamentul diabetului zaharat cu insuline umane este mai puțin fiziologic atât datorită profilului farmacocinetic al acestor insuline cât și 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 funcție de preparat, interval adesea nerespectat de către pacient, fapt ce diminuează conveniența și complianta la tratament, cu consecințe negative asupra controlului metabolic. De asemenea, variabilitatea, riscul crescut de hipoglicemie (în special nocturnă) și câștigul ponderal sunt neajunsuri ale tratamentului cu insulină umană, care împiedică tratamentul "agresiv" în vederea obținerii țintelor glicemice.

Cu scopul depășirii acestor limitări ale insulinelor umane, au fost dezvoltate și lansate analogii de insulină, care după profilul lor de acțiune sunt: rapizi (prandiali), bazali și premixați (cu acțiune duală).

**Analogii de insulină cu acțiune rapidă** (lispro, aspart, glulizină), indiferent de locul injectării subcutanate au o absorbție mai rapidă, o concentrație maximă crescută instalată rapid și o durată de acțiune mai scurtă în comparație 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 îmbunătățit cu risc scăzut de hipoglicemie (în special severă și nocturnă).

**Analogii de insulină bazală** (glargină, detemir, degludec) oferă controlul glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune. Variabilitatea și riscul de hipoglicemie sunt scăzute în comparație cu insulinele umane bazale. Analogii bazali pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (atât în combinație cu ADO cât și ca parte a unei scheme bazal-bolus). Pentru insulina detemir avantajul asupra câștigului ponderal a fost demonstrat constant în studiile din diabetul zaharat tip 1 cât și 2.

**Analogii premixați de insulină, cu acțiune duală** conțin atât analogul rapid (lispro și respectiv aspart) în amestecuri fixe de 25, 50 și respectiv 30% alături de insulina cu acțiune prelungită. Prezența analogului rapid (lispro și respectiv aspart) determină debutul rapid, cu concentrația maximă atinsă rapid, permițând administrarea mai aproape de masă (între 0 și 10 minute înainte/după masă) iar componenta prelungită asigură o durată de acțiune de 24 de ore,

mimând cele 2 faze insulinosecretorii fiziologice. Și acești analogi premixați pot fi folosiți atât în tipul 1 de diabet cât și în tipul 2 (cu sau fără ADO în combinație).

### **Inițierea insulinoaterapiei cu analogi de insulina**

Inițierea insulinoaterapiei cu analogi de insulină atât în diabetul zaharat tip 1 cât și 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 și este recomandat a se realiza în următoarele situații:

1. La persoanele cu diabet zaharat la care **echilibrul metabolic** nu este obținut, în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic) și a unei compliance crescute la tratament.
2. În condiții de **variabilitate glicemică** crescută, documentată, în pofida unui stil de viață adecvat și constant.
3. În caz de **hipoglicemii** recurente documentate sau asimptomatice în ciuda unui stil de viață adecvat (dietă, exercițiu fizic).
4. **Stil de viață activ, neregulat:** copii, adolescenți, adulți care prin natura activității lor au acest stil de viață activ, neregulat.

### **Indicații specifice (conform RCP) ale analogilor de insulină la grupuri populaționale speciale sau la anumite grupe de vârstă**

1. Copii, adolescenți: Aspart de la  $\geq 2$  ani, Lispro, Glulizină, Glargină, Detemir de la  $\geq 6$  ani, Lispro NPL  $\geq 12$  ani, Degludec  $\geq 1$  an. În cazul în care este preferată mixtura de analog, Aspart 30  $\geq 10$  ani, Lispro 25, Lispro 50  $\geq 12$  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 și la persoanele mai tinere cu obezitate și cel puțin 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 toleranță orală la glucoză (prin administrarea orală a 75 g glucoză) pentru diagnosticul de diabet gestațional.
3. Pacienții cu pre-diabet trebuie să primească recomandări referitoare la un stil de viață sănătos (reducerea și menținerea greutatei corporale, activitate fizică cel puțin 150 de minute pe săptămână) și informații asupra eficacității metodelor de prevenire a diabetului zaharat.
4. La pacienții cu pre-diabet, mai ales la cei cu indicele de masă corporală (IMC)  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  și cu vârsta  $< 60$  de ani și la femeile cu istoric de diabet zaharat gestațional (DZG), trebuie luată în considerare prevenirea farmacologică a apariției diabetului prin administrarea tratamentului cu metformin împreună cu măsurile de modificare a stilului de viață.
5. La pacienții cu pre-diabet monitorizarea trebuie făcută prin măsurarea glicemiei à jeun sau prin testul de toleranță orală la glucoză (TTGO).
6. La pacienții cu diabet zaharat, obiectivul general pentru controlul diabetului este protecția cardio-renală și menținerea  $\text{HbA}_{1c} \leq 7,0\%$  (53 mmol/mol), aceasta poate fi individualizată în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.
7. La toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și albuminurie crescută și/sau disfuncție renală se recomandă tratament cu statină pentru a reduce nivelul LDL-C cu cel puțin 50% indiferent de nivelul LDL-C la momentul inițial.

8. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară sau insuficiență renală cronică și la pacienții cu vârsta > 40 de ani fără diagnostic de boală cardiovasculară, dar cu cel puțin 1 factor de risc sau afectare de organ țintă, se recomandă tratament hipolipemiant pentru a atinge nivelul LDL-C țintă < 70 mg/dl (1,8 mmol/l).

9. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără afectare de organ țintă și fără factori de risc, LDL-C țintă este < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).

10. Tensiunea arterială recomandată ca țintă este < 130/80 mm Hg.

11. Toți pacienții cu diabet zaharat trebuie să primească educație privind principiile generale ale dietei adecvate în diabet zaharat din partea personalului pregătit corespunzător (medic, nutriționist, asistentă medicală în diabet zaharat, asistentă medicală de educație în diabet), utilizând metode și tehnici variate, inclusiv telemedicină. Recomandările detaliate de nutriție trebuie adaptate la nevoile și posibilitățile fiecărui pacient.

12. Macronutrientul principal care determină necesarul de insulină peri-prandială este reprezentat de carbohidrați. Instruirea asupra modului în care se poate estima conținutul de carbohidrați al unei mese pentru optimizarea tratamentului cu insulină trebuie să fie o componentă importantă în educația nutrițională la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

13. Nu există o dietă universală care să fie potrivită pentru toți pacienții cu diabet zaharat. Proporțiile optime ale macronutrienților trebuie determinate individual, luând în considerare vârsta, nivelul de efort fizic, prezența complicațiilor diabetului zaharat și prezența comorbidităților.

14. Datorită beneficiilor pleiotrope, exercițiile fizice reprezintă o parte integrantă a controlului glicemic adecvat. Pentru efecte optime, exercițiile fizice trebuie să se desfășoare periodic, cel puțin o dată la 2 - 3 zile, dar de preferat în fiecare zi.

15. Starea psihică a pacientului trebuie evaluată la inițierea tratamentului pentru diabet zaharat și în timpul fiecărei vizite ulterioare.

16. Depresia se asociază frecvent cu diabetul zaharat și crește semnificativ riscul de apariție a complicațiilor diabetului.

17. Pacienții cu diabet trebuie evaluați pentru identificarea simptomelor de anxietate, dependență, tulburări de alimentație și disfuncție cognitivă. Aceste afecțiuni pot deteriora semnificativ abilitatea de adaptare la boală.

18. Educația reprezintă un element principal în tratamentul și prevenirea diabetului zaharat. Toți pacienții cu diabet zaharat și familiile/apartinătorii trebuie să participe la orele de educație în diabet pentru a acumula cunoștințe și abilități pentru managementul bolii și ca suport inițierea și menținerea auto-controlului.

19. Principalele obiective ale educației în diabetul zaharat sunt auto-îngrijirea eficientă, controlul metabolic, îmbunătățirea calității vieții și suportul pacienților și familiilor lor. Eficacitatea educației și programele educaționale trebuie monitorizate și evaluate în mod regulat pentru îmbunătățirea metodelor de aplicare.

20. Educația în diabet trebuie să fie centrată pe pacient și pe nevoile sale individuale.

21. Atitudinea unită și organizată a echipei multidisciplinare terapeutice în diabet are un efect benefic asupra controlului metabolic și aspectului psihologic al tratamentului.

22. Metformin este prima opțiune terapeutică pentru inițierea tratamentului medicamentos în diabetul zaharat de tip 2, cu excepția situațiilor în care este contraindicat sau nu este tolerat.

23. Dacă monoterapia cu dozele maxime recomandate sau tolerate devine insuficientă pentru a asigura protecția cardio-renală și pentru a obține sau menține nivelul țintă 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, complicațiile, cumulul de factori de risc, morbiditățile pacientului, reacțiile adverse, efectul asupra greutății corporale, riscul de hipoglicemie și preferințele pacienților.

25. La pacienții cu cumul de factori de risc, afecțiuni cardiovasculare, la cei cu infarct miocardic în antecedente și/sau cu insuficiență cardiacă, trebuie mai întâi luate în considerare medicamentele cu efect benefic stabilit asupra riscului cardiovascular. În asociere cu metformin, un asemenea efect a fost obținut cu inhibitorii SGLT-2 și unii agonști GLP-1.

26. La pacienții cu cumul de factori de risc și/sau boală renală cronică, se preferă utilizarea medicamentelor din cele două clase terapeutice - iSGLT2 și AR-GLP-1 - datorită efectelor dovedite de protecție asupra aparatului renal, în primul rând inhibitorii SGLT-2, dacă nu există contraindicații pentru utilizarea acestora.

27. Din cauza evoluției progresive a diabetului zaharat de tip 2, terapia cu insulină va fi indicată la majoritatea pacienților, pe parcursul evoluției bolii și pe măsura intensificării terapiei.

28. La fiecare consult, pacienții cu diabet trebuie întrebați despre simptomele și frecvența episoadelor de hipoglicemie.

29. Pacienții 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, aparținătorii și cadrele didactice implicate în îngrijirea copiilor și adolescenților cu diabet trebuie să cunoască modalitatea de administrare a glucagonului.

30. În cazul apariției episoadelor de hipoglicemie severă și hipoglicemie asimptomatică trebuie luată în considerare modificarea tratamentului.

31. Tratamentul hipoglicemiei la un pacient cu stare de conștiență păstrată (glicemie  $\leq 70$  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 prezența 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 pacienții tratați cu insulină care prezintă hipoglicemie asimptomatică sau manifestă un episod de hipoglicemie severă, obiectivul terapeutic trebuie să fie menținerea unui nivel glicemic ușor mai ridicat timp de cel puțin câteva săptămâni, pentru a crește, măcar parțial, nivelul de conștientizare a simptomelor asociate hipoglicemiei și a preveni episoadele viitoare de hipoglicemie.

33. Planificarea sarcinii la femeile cu diabet zaharat reduce efectele adverse materne și fetale/neonatale.

34. Se recomandă screening-ul general pentru hiperglicemie în timpul sarcinii. Criteriile de clasificare și diagnostic pentru hiperglicemia în timpul sarcinii sunt în concordanță cu ghidurile OMS. Screening-ul este recomandat în trimestrele 1 și 3 de sarcină.

35. La inițierea tratamentului pentru diabet zaharat la persoanele cu vârsta peste 65 de ani, țintele terapeutice ar trebui stabilite individual, în funcție de starea de sănătate a pacientului, funcția sa cognitivă și 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 apariția hipoglicemiei prin individualizarea obiectivelor terapeutice și evitarea medicamentelor asociate cu un risc crescut de hipoglicemie.

37. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani fără complicații semnificative, țintele terapeutice pot fi similare cu cele ale adulților mai tineri.

38. Când se intensifică tratamentul, valorile țintă ale glicemiei, tensiunii arteriale și nivelurilor de lipide trebuie ajustate în funcție de vârsta pacientului, speranța sa de viață și existența sau nu a complicațiilor cronice și a comorbidităților.

39. Eficiența 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 viață și, dacă este necesar, se trece la o etapă superioară de tratament. Dacă la 3 luni există o tendință de ameliorare a controlului metabolic, se continuă educația și etapa terapeutică.

40. Pacienții, inclusiv cei incluși în Programul Național de tratament al Diabetului Zaharat, vor fi monitorizați periodic din perspectiva echilibrului metabolic, al riscului cardiovascular și/sau al instalării și/sau evoluției complicațiilor cronice. Eficiența terapiei trebuie urmărită la intervale regulate, cel puțin la fiecare 6 luni de către medicul diabetolog, prin determinarea glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, HbA1c și cu ajutorul procedurilor specifice și al echipei multidisciplinare se va face screening-ul complicațiilor cronice ale DZ.

41. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie justificată prin nivel de protecție cardio-renală asigurat și eventual probată prin determinarea cel puțin a glicemiei bazale și postprandială, dar ideal și acolo unde este posibil și a HbA1c.

42. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse și pentru evitarea complicațiilor cronice cardio-renale (infarct miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, insuficiență renală cronică).

43. La rezultate similare (în termenii protecției cardio-renale, a atingerii țăintelor terapeutice și a calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu beneficii cardio-renale pe termen lung și cu un raport eficiență-cost cât mai bun.

44. După asigurarea protecției cardio-renale și atingerea și menținerea țăintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor - se va testa doza minimă eficientă - și în condițiile unui număr rezonabil de asocieri medicamentoase, fiind preferate moleculele cu beneficii suplimentare cardio-renale demonstrate în studii clinice randomizate.

#### Bibliografie:

<sup>1)</sup> Internațional Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. [www.idf.org/managing-type2-diabetes](http://www.idf.org/managing-type2-diabetes);

<sup>2)</sup> 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](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1);

<sup>3)</sup> 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>).

<sup>4)</sup> [www.gpnotebookeducation.com](http://www.gpnotebookeducation.com)

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR**

*Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad crescut de imobilizare.*

#### **I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:**

##### **1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră**

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastii de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

- a. după artroplastia de șold;
- b. după artroplastia de genunchi;
- c. după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
- d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliți de medicul specialist;
- e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);
- f. în chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;
- g. în chirurgia tumorală.

**2. Pacienții oncologici** supuși intervențiilor 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 și pacienții neoplazici care au recurență de tromboembolie venoasă.

**3. Pacienții cu boli neurologice** care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

**4. Alte situații:** gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulate orale, tratament TEV ambulator, tromboze în alte teritorii vasculare cum este tromboza de arteră hepatică secundară, după transplantul hepatic, etc.

## II. Tratament (doze, perioada de tratament):

| Tip HGMM                                     | Indicații autorizate în trombo-profilaxie                                                                      | Doze recomandate                                  | Durata                                                                                 |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dalteparinum</b>                          | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală                                                  | 2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare | Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza                    |
|                                              | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică                                                | 5000 UI/zi                                        | Durata medie e de 5 - 7 zile;                                                          |
|                                              | Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute | 5000 UI/zi                                        | Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată |
| <b>Enoxaparinum (original și biosimilar)</b> | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală                                                  | 20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare     | Durata medie e de 7 - 10 zile;                                                         |



|                      |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                          |                                                                                                                                    |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | <i>Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică</i>                                                                                                                                                 | <i>40 mg/zi</i>                                                                                          | <i>Durata medie e de 7 - 10 zile;</i>                                                                                              |
|                      | <i>Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale</i> | <i>40 mg/zi</i>                                                                                          | <i>Minimum 6 zile și va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului</i>                                                |
| <b>Nadroparinum</b>  | <i>Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală</i>                                                                                                                                                   | <i>0,3 ml/zi</i>                                                                                         | <i>Durata medie e de 7 - 10 zile;</i>                                                                                              |
|                      | <i>Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică</i>                                                                                                                                                 | <i>0,3 ml și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și de momentul operator</i> | <i>Durata medie e de 7 - 10 zile;</i>                                                                                              |
| <b>Reviparinum</b>   | <i>Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală</i>                                                                                                                                                   | <i>0,25 ml/zi - risc moderat;</i>                                                                        | <i>Durata medie e de 7 - 14 zile;</i>                                                                                              |
|                      | <i>Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică</i>                                                                                                                                                 | <i>0,6 ml/zi</i>                                                                                         | <i>Durata medie e de 7 - 14 zile;</i>                                                                                              |
| <b>Tinzaparinum</b>  | <i>Profilaxia trombozei venoase postoperatorii la pacienții cu risc moderat de tromboză (chirurgie generală)</i>                                                                                                       | <i>3500 UI/zi</i>                                                                                        | <i>Durata medie 7 - 10 zile</i>                                                                                                    |
|                      | <i>Profilaxia trombozei venoase la pacienții cu risc mare de tromboză (ex. artroplastia de șold)</i>                                                                                                                   | <i>4500 UI/zi</i>                                                                                        | <i>Durata 7 - 10 zile</i>                                                                                                          |
| <b>Fondaparinux</b>  | <i>Profilaxia trombozei venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice (ex. Intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal)</i> | <i>2.5 mg/zi</i>                                                                                         | <i>Durata 5 - 9 zile</i>                                                                                                           |
|                      | <i>Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior.</i>                                                                 | <i>2.5 mg/zi</i>                                                                                         | <i>Durata 5 - 9 zile sau până la 24 zile la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold</i> |
|                      | <i>Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți cu afecțiuni medicale considerați a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute.</i>                              | <i>2.5 mg/zi</i>                                                                                         | <i>Durata 6 - 14 zile</i>                                                                                                          |
| <b>Rivaroxabanum</b> | <i>Prevenirea evenimentelor</i>                                                                                                                                                                                        | <i>10 mg (1 comprimat de</i>                                                                             | <i>Tratament inițiat în primele</i>                                                                                                |

|                              |                                                                                                                                                                       |                                             |                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | <i>tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului</i>                          | <i>10 mg) administrat oral o dată pe zi</i> | <i>6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuat:<br/>5 săptămâni pentru indicația în chirurgia șoldului;<br/>2 săptămâni pentru indicația în chirurgia genunchiului;</i>           |
| <b>Apixabanum</b>            | <i>prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului</i> | <i>2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi</i>  | <i>Tratament inițiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuat:<br/>32 de zile pentru artroplastia de sold 10 până la 14 zile pentru artroplatia de genunchi</i> |
| <b>Dabigatranum etexilat</b> | <i>Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului</i>   | <i>110 mg administrat oral de 2 ori/zi</i>  | <i>Tratament inițiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile</i>                                                  |

***Durata tromboprolifaxiei prelungite este următoarea:***

***1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră***

*Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.*

***2. Pacienții oncologici:***

*a. La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprolifaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operație;*

*b. În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.*

***3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați***

*a. La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată 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 situații:***

*a. gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină și leuzie (www.ghiduriclinice.ro)***

*b. Pentru **pacienții cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.*

*c. Tromboze în alte teritorii vasculare - de exemplu tromboza de arteră hepatică secundară, posttransplant hepatic, la care tipul de anticoagulant, doza și durata tratamentului se vor face conform recomandărilor medicului specialist din centrele de acreditare pentru activitatea de transplant.*

### **III. Monitorizarea tratamentului**

*Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite **de urgență** pacientul la medicul specialist.*

### **IV. Criterii de excludere din tratament:**

*a. stări hemoragice;*

*b. insuficiență 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 urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).*

### **VI. Prescriptori**

*Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.*

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 3, cod (B013K): MEDICAȚIA ADJUVANTĂ TERAPIEI ANTIVIRALE ÎN HEPATITE CRONICE**

### **DCI: FILGRASTIM**

#### **Indicații**

Utilizarea filgrastim pentru susținerea 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<sup>3</sup>.

- Gr: 750 - 1.000 mm<sup>3</sup>:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- doză întreagă de interferon.

- Gr: 500 - 750 mm<sup>3</sup>:

- filgrastim 5 micrograme/kgc/zi timp de 3 zile;

- reducerea dozei de interferon conform protocolului.

- Gr: < 500 mm<sup>3</sup>:

- 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 poziției nr. 4, cod (BD01D): HEMOFILIA A și B și**  
**BOALA VON WILLEBRAND**

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 4 cod (BD01D): HEMOFILIA A și B și**  
**BOALA VON WILLEBRAND**

**1. HEMOFILIA A și B**

**DATE GENERALE**

Hemofilia este o afecțiune 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 și B**

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

- forma ușoară, 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 de factor de coagulare <1% (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale frecvenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidența bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A și 20% de hemofilia B. Proporția formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Protocolul de față se adresează atât persoanelor de sex masculin, cât și celor de sex feminin (atât cele cu boală manifestă prin afectarea ambelor gene situate pe cromozomii X, cât și cele purtătoare = "carrier" prin afectarea unei singure gene, acestea din urmă putând avea niveluri ușor scăzute sau normale ale concentrației plasmatice a FVIII sau IX. Cazurile carrier cu valori normale ale factorilor de coagulare necesită confirmare prin testare genetică.

**Manifestările hemoragice**

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

| Severitatea Hemofiliei<br>(nivelul factorului VIII/IX în procente) | Caracteristicile sângerării                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severă<br>(F VIII/IX < 1%)                                         | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată      |
| Moderată<br>(F VIII/IX 1 - 5%)                                     | Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale |
| Ușoară                                                             | Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau                                                     |

|                     |                             |
|---------------------|-----------------------------|
| (F VIII/IX 5 - 40%) | intervențiilor chirurgicale |
|---------------------|-----------------------------|

Tabel nr. 2 - Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

| Localizarea hemoragiilor | Frecvența (%) |
|--------------------------|---------------|
| Hemartroze               | 70 - 80       |
| Hemoragii musculare      | 10 - 20       |
| Alte hemoragii majore    | 5 - 10        |
| Hemoragii SNC            | < 5           |

În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol (tabel 3).

Tabel nr. 3 Sediul hemoragiilor severe și/sau cu risc vital

|                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| Articulații                   | Cerebrale (SNC)        |
| Musculatura și țesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |
| Bucale/nazale/intestinale     | Gât/faringe            |
| Hematurie                     | Traumatisme severe     |

## PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ÎNȚĂL AL HEMOFILIEI CONGENITALE

### Diagnosticul

#### Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
- diagnostic activ la copiii de sex masculin sau feminin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)

- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale

#### Explorări vizând suspiciunea de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activată (TPTA)
- timp de consum de protrombină
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

| Diagnostic posibi    | TP     | TPTA                 | Timp de sângerare    | Nr. Trombocyte   |
|----------------------|--------|----------------------|----------------------|------------------|
| 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 trombocyte | Normal | Normal               | Normal sau prelungit | Normal sau redus |

### Test de confirmare diagnostică

Determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică evidențierea mutațiilor genetice responsabile de apariția bolii prin IS-PCR, NGS sau

secvențiere Sanger pentru persoanele de sex feminin purtătoare carrier (purtătoare a genei patologice), la care nivelul plasmatic al F VIII sau IX este normal, diagnosticul poate fi confirmat prin teste genetice.

Precizarea formei de severitate a hemofiliei  
determinarea concentrației 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, la care se pot asocia la nevoie testele de farmacocinetică - testul de recovery și timpul de înjumătățire a FVIII și FIX

## **PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE**

### **A. TRATAMENTUL PROFILACTIC CONTINUU ÎN HEMOFILIA FĂRĂ INHIBITORI**

#### **Definiții**

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an) regulat, inițiat înainte de apariția afectării articulare, sau înainte de apariția celei de-a doua hemartroze la nivelul articulațiilor mari\*) după împlinirea vârstei de 1 an sau înainte, dacă au existat episoade de sângerare severă sau cu risc vital.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după apariția a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulațiilor mari\*), dar înainte de apariția afectării articulare.

Profilaxie terțiară: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, inițiat după debutul afectării articulare documentată clinic și imagistic.

---

\*) Articulații mari: gleznă, genunchi, șold, cot și umăr

Tratamentul continuu: definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an pentru toată viața.

#### **Obiective**

Prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

#### **Criterii de includere**

Toate persoanele cu hemofilie cu forme severe sau moderate cu fenotip sever (documentată cel puțin clinic), indiferent de vârstă și sex.

#### **Tratament**

##### **Hemofilia A:**

Tratament substitutiv cu concentrate de Factor VIII de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate cu timp de înjumătățire standard-SHL = standard half life și cu timp de înjumătățire prelungit - EHL = "extended half life");

Tratament non-substitutiv cu produse care mimează activitatea factorilor de coagulare sau care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

##### **Hemofilia B:**

Tratament substitutiv cu concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate tip SHL și EHL);

Tratament non-substitutiv cu produse care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național) pentru tratamentul substitutive/farmacii cu circuit deschis pentru tratamentul non-substitutiv (Emicizumab).

Doze:

#### Hemofilia A:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FVIII de coagulare uzual 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza iv, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sangerarilor cât de "activ fizic" este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sangerarilor, cât de "activ fizic" este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FVIII față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3 - 5%), cu o protecție mai bună;

Tratamentul non-substitutiv: actual aprobarea ANMDMR pentru Emicizumab (anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 - IgG4- cu structură de anticorp bispecific, care se leagă simultan de FIX activat și de FX, reconstituind astfel funcția F VIII deficitar = tratament de tip "mimetic" în cadrul coagulării). Se va administra conform RCP (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06.

#### Hemofilia B:

Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FIX de coagulare uzual 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcție de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, cât de "activ fizic" este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări); Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sangerarilor, cât de "activ fizic" este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FIX față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună;

Mod de administrare: Pentru produsele de tip concentrate de factori de coagulare, care se administrează intravenos, la inițiere și la vârste foarte mici profilaxia se începe cu doze mai mici și la intervale stabilite de medicul curant, cu escaladare progresivă, în funcție de fenotipul fiecărui pacient (a se vedea recomandările de prescripție). Produsul de tip non-substitutiv (emicizumab) se administrează subcutanat (a se vedea protocolul terapeutic cod B02BX06), dozele neputând fi modificate.

#### Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică; Monitorizarea trebuie să aibă în vedere controlul personalizat al profilaxiei, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII/IX înainte de fiecare administrare să fie de 3 - 5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant. Pentru terapia non-substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor antiemicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității.;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII și IX, după cum urmează:

la copii, la inițierea 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 și apoi de cel puțin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puțin o dată pe an, înainte de intervenții chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor și după substituții masive, la cei cu mutații favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical;

!! Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! La pacienții tratați cu Emicizumab, testele cromogenice cu reactivi de origine bovină pot fi utilizate în monitorizarea activității factorului VIII endogen sau administrat în perfuzie, și în măsurarea inhibitorilor anti FVIII. Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu FVIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai FVIII.

#### Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de soarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare sau anti-emicizumab;

Reducerea frecvenței administrărilor;

Abord venos deficitar (ex: copii mici sau adulți în vârstă cu artropatie semnificativă și pat venos afectat);

### **B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUȚIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ**

#### Definiție:

Profilaxia intermitentă (periodică): constă din tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp limitată, în funcție de fiecare situație, individualizată fiecărui pacient, stabilită de medicul curant.

#### Obiective:



Prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potențial risc vital, și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie.

#### Criterii de includere

Pacienții cu hemofilie indiferent de vârstă, sex și forma de severitate (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare):

- pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată;

- în caz de articulații țință;

- în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanță/concediu);

- prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potențial sever sau cu risc vital;

- pacienții la care s-a efectuat protezare articulară;

- alte situații decât cele de mai sus, pentru care există recomandarea medicului curant;

- în timpul sarcinii:

- Nivelul FVIII poate crește semnificativ și se poate chiar normaliza în trimestrul III;

- Nivelul F IX nu se modifică semnificativ;

!! Atenție - chiar la valori ale F VIII/IX > 50% în trimestrul III, pot apărea sângerări intrapartum;

Femeile purtătoare gravide trebuie monitorizate în trimestrul III de sarcină, indiferent de nivelul plasmatic de bază al FVIII/IX (scăzut sau normal), în vederea evaluării riscului de sângerare intra- și post-partum. Pentru reducerea acestui risc, nivelul plasmatic al F VIII/IX trebuie menținut constant > 50% (UI/dL) antepartum (în funcție de fiecare situație), intrapartum și post-partum cel puțin 3 zile pentru nașterea vaginală și cel puțin 5 zile pentru nașterea prin operație cezariană, astfel ca schema profilactică (doză, frecvență, perioada de administrare) va fi stabilită de medicul curant și în echipa multidisciplinară cu medicul obstetrician. Ulterior tratamentul profilactic va fi continuat individualizat, având în vedere faptul că există risc de sângerare până la 60 de zile post-partum, nivelul F VIII/IX scăzând rapid, cu revenire la valorile inițiale anterioare sarcinii în 7 - 10 zile post-partum;

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post-partum.

#### Tratament

Substituția se face adaptat fiecărei situații cu:

Concentrate de FVIII de tip SHL sau EHL în hemofilia A ; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

Concentrate de FIX de tip SHL sau EHL în hemofilia B; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

#### Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea periodică clinică, anamnetică (inclusiv documente medicale) și paraclinică (teste de coagulare) a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică; Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și cu testele adecvate de laborator, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII/IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant.

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru decelarea anticorpilor inhibitori anti F VIII și IX

!! Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi

conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare;

Reducerea frecvenței administrărilor. (prin trecerea de pe SHL pe EHL).

### **C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**

Obiective:

Oprirea evenimentului hemoragic instalat.

Criterii de includere

- Pacienți de ambele sexe, cu hemofilie congenitală fără inhibitori (inclusiv persoanele purtătoare), cu episod hemoragic;

- Vârsta: orice grupă de vârstă;

- Orice grad de severitate.

Tratament

Produse:

Hemofilia A: Concentrat de Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Hemofilia B: Concentrat de Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

Pentru pacienții care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit produs, este de preferat a se administra același produs de concentrat de F VIII sau IX și pentru sângerare;

Pentru pacienții cu Hemofilie A care urmează tratament profilactic non substitutiv cu Emicizumab, se vor utiliza pentru episoadele de sângerare concentrate de FVIII recomandate de medicul curant, care va stabili dozele și frecvența administrărilor, fără a se întrerupe administrarea de Emicizumab.

Hemofilia A:

Doze:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Astfel, doza necesară per o administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

| Gravitatea hemoragiei                       | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl) | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)                                                                           |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemartroze, sau hemoragii dentare           | Minim 30 - 50                                          | Se administrează injecții repetate la fiecare 6-8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și/sau imagistic |
| Hemoragii musculare extinse sau compresive/ | Minim 80                                               | Se administrează injecții repetate la fiecare 6-8-12-24 ore până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și/sau           |

|                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| complicate<br>Hemoragii care pun<br>viața în pericol (ex:<br>cerebral, faringian, zona<br>gâtului, gastrointestinal<br>etc) | 100 - 150 inițial<br>Minim 80 întreținere | imagistic<br>Se administrează injecții repetate la fiecare 4-6- 8-12-24 de ore<br>până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și/sau<br>imagistic |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Hemofilia B:

#### Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu aproximativ 1 %.

Astfel, doza necesară per o administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

| Gravitatea hemoragiei                                           | Nivel necesar de factor IX (% sau în UI/dl) | Frecvența administrării (ore)/Durata terapiei (zile)                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hemartroză, sângerare dentară                                   | Minim 30 - 50                               | Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și/sau imagistic         |
| Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv/complicat | Minim 80                                    | Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și/sau imagistic         |
| Hemoragii amenințătoare de viață                                | 100 - 150 inițial<br>Minim 80 întreținere   | Se administrează injecții repetate la intervale de 6 - 8 - 12 - 24 ore, până la remiterea colecției hemoragice confirmată clinic și/sau imagistic |

#### Monitorizarea tratamentului

Evaluarea răspunsului la tratament;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și/sau a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti F VIII sau IX.

!!Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariția hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic și/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcție de situație)

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de soarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX.

#### **D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**

Obiective:

Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere

Pacienți cu hemofilie congenitală fără inhibitori, indiferent de vârstă, sex și de forma hemofiliei (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare) care necesită intervenții chirurgicale sau ortopedice.

Tabel nr. 7 - Definiția invazivității intervenției

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minore | Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau țesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în țesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Majore | Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală și/sau în cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri: <ul style="list-style-type: none"><li>- abordarea chirurgicală a unei cavități</li><li>- traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater)</li><li>- deschiderea unui strat de fascie</li><li>- excizarea unui organ/țesut</li><li>- modificarea anatomiei normale viscerale</li><li>- alte situații</li></ul> |

Tratament

Produse:

Hemofilia A:

La persoanele care nu efectuează tratament profilactic, se vor utiliza concentrate de F VIII derivate plasmatic sau recombinante, de tip SHL sau EHL;

La persoanele care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit concentrate de F VIII, se recomandă pentru efectuarea intervenției chirurgicale utilizarea aceluiași produs;

La persoanele care urmează tratament profilactic non-substitutiv cu Emicizumab, nu se întrerupe administrarea acestuia, și se vor utiliza suplimentar concentrate de F VIII conform recomandărilor medicului curant. Pentru intervențiile chirurgicale minore, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant).

Hemofilia B:

Concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante SHL sau EHL.

Hemofilia A:

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenției, crescând în cantitate, frecvență și durată de la intervenții minore la cele majore (Tabel 8, 9)

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observație:

1 UI de factor VIII/kg crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități (UI) necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

| Tipul de intervenție chirurgicală       | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl)                                          | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minore<br>Incluzând extracțiile dentare | Minim 60 (pre, intra și postoperator)                                                           | Se administrează injecții repetate uzual la fiecare 12 ore, până când se obține cicatrizarea/vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Majore                                  | Minim 100 - 150 initial (pre, intra și post operator),<br><br>80 - 100 ulterior, ca întreținere | Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 - 12 ore cu menținerea nivelului plasmatic de 100 - 150 % initial, apoi ca întreținere 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru a menține un nivel al activității Factorului VIII de 50 - 60% (UI/dl) până la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. |

#### Hemofilia B:

##### Doze:

Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observația conform căreia 1 UI factor IX per kg crește activitatea plasmatică a factorului IX cu aprox 1%.

Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutate (kg) x creșterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcție de tipul intervenției chirurgicale

| Tipul de intervenție Chirurgicală  | Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% sau UI/dl)                                           | Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minore, inclusiv extracția dentară | Minim 60 (pre, intra și postoperator)                                                          | Se administrează injecții repetate la intervale de 12 - 24 ore până se obține cicatrizarea/vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație.                                                                                                                                                                                                                           |
| Majore                             | Minim 100 - 150 inițial (pre, intra și post operator)<br><br>80 - 100 ulterior, ca întreținere | Se administrează injecții repetate la fiecare 6 - 8 - 12 - 24 ore cu menținerea nivelului plasmatic inițial de 100 - 150%, apoi ca întreținere de 80 - 100% până când se obține cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru menținerea unei activități a F IX de 50%- 60% până la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. |

#### Monitorizarea tratamentului

Evaluarea orientativă a eficienței hemostatice a tratamentului (Tabel 10);

Monitorizarea orientativă/estimată a pierderilor de sânge intra - și postoperatorii;

Monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin evaluarea zilnică sau la nevoie a activității plasmatice a factorului VIII/IX;

Monitorizare cu atenție, prin examinarea clinică și teste de laborator a evoluției pacientului și pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatică a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tabelul nr. 10 - Definierea evaluării orientative a eficienței hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale

| Tipul de răspuns   | Definiția răspunsului                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Excelent           | Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie<br>- fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate<br>- nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie                                                                                                                                               |
| Bun                | Intra- și postoperator pierderea de sânge este ușor crescută față de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferența este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic<br>• fără doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate<br>• nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie                                                    |
| Satisfăcător       | Intra- și postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% față de pacientul fără hemofilie și este nevoie de tratament adițional:<br>• doze suplimentare de FVIII sau FIX față de cele estimate<br>• necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare față de pacientul fără hemofilie                                                                                                      |
| Prost/Fără răspuns | Intra- și postoperator pierderea de sânge este substanțial semnificativ crescută (> 50%) față de pacientul fără hemofilie și care nu este explicată de existența unei afecțiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia<br>• hipotensiune sau transfer neașteptat la ATI datorită sângerărilor<br>Sau<br>• creștere substanțială a necesarului de transfuzii de > 2 ori față de necesarul anticipat |

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de soarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;

Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX.

## **PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI:**

Definiția afecțiunii

Apariția alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori > 0,6 UB/ml; este cea mai severă complicație asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde (parțial sau total) la tratamentul cu factori de coagulare conform estimărilor.

Incidența dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienții cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate și ușoare și de < 5% la pacienții cu hemofilie B.

Inhibitorii se diferențiază în funcție de nivelul de răspuns

Titru înalt (high responder) > 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic\*) la FVIII/FIX;

Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII/FIX (Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispărea spontan).

Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori

Determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda și la nevoie, se poate asocia testul recovery;

Ritmul lor de testare trebuie să fie la inițierea profilaxiei:

o dată la 5 administrări - până la 20 de zile de expunere (exposure day -ED);

o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs;

cel puțin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs;

apoi, cel puțin anual.

Ulterior, ori de câte ori este nevoie (vezi Monitorizare tratament punctul A.)

---

\*) În absența expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul crește în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic

## **E. TRATAMENTUL ON DEMAND**

Obiectiv

Oprirea sângerării.

Alegerea atitudinii terapeutice depinde de:

gradul de severitate al sângerării;

titrul inhibitorilor;

responsivitatea anamnestică precedentă.

Produse utilizate: indiferent dacă pacientul se află sub tratament profilactic cu concentrate de factori de coagulare sau sub tratament non-substitutiv cu Emicizumab

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC); (atenție la riscurile menționate mai jos la Hemofilia A, punctul 2)

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa).

### Hemofilia A:

Pentru pacienții care nu urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab:

Pacienții cu titru mic (< 5 UB):

prima intenție: concentrate de FVIII/75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți 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 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

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții 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 dispariția colecției 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 depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru

perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru pacienții care urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab (atenție, nu se întrerupe tratamentul cu Emicizumab!)

Pacienții cu titru mic ( $< 5$  UB):

prima intenție: concentrate de FVIII în concentrații adecvate, la recomandarea medicului curant;

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass": rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durată a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  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

concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administrează doar dacă există reacții adverse la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorită riscului de tromboză sau tromboembolism în asocieră cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare ( $> 5$  UB sau  $< 5$  UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durată a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  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 dispariția colecției sanguine).

concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administrează doar dacă există RA la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorită riscului de tromboză sau tromboembolism în asocieră cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Hemofilia B: (fără tratament non-substitutiv):

Pacienții cu titru mic ( $< 5$  UB):

prima intenție: concentrate de F IX: 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare;

dacă sângerarea nu se oprește după tratamentul de prima intenție, se administrează agenți de tip "bypass": rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durată a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  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;

concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pacienții cu titru mare ( $> 5$  UB sau  $< 5$  UB dar cu răspuns anamnestic):

rFVIIa: 90  $\mu\text{g/kg}$ /doza în bolus intravenos (pe durată a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270  $\mu\text{g/kg}$  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 dispariția colecției sanguine).



concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kg/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kg și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariția colecției sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul apariției sindromului nefrotic asociat concentratelor cu conținut de FIX utilizate anterior, precum și în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

**ATENȚIE!!!**

În cazul ineficienței unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt! Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienții cu sângerări frecvente pot reacționa slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viața în pericol, în cazul în care nu a putut fi obținută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime și cu frecvență maximă, poate fi salvatoare de viață utilizarea unei terapii combinate, în regim secvențial, care presupune administrarea concomitentă a APCC și a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepășind dozele maxime recomandate.

Eficiența medicației de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranță, neputând fi monitorizată prin dozare de factor. Se pot utiliza teste de evaluare a hemostazei globale (TEG, TGT). Riscul de tromboembolism nu trebuie neglijat (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiții intraspitalicești, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, hematolog sau pediatru sau cardiolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic efectuat cel puțin o dată pe zi, în cazul accidentelor trombotice, în spitalul unde este internat pacientul să existe și posibilitatea efectuării investigațiilor pentru CID sau tromboză.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de accidente trombotice sau tromboembolice;

Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, TGA, TEG, concentrație plasmatică a FVIII sau IX (cu reactivi adecvați conform recomandărilor producătorului). Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a FVIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori (indiferent dacă se află sau nu sub tratament profilactic cu Emicizumab) nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori (în special pentru cazurile cu titru mic de inhibitori).

Pentru terapia non-substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti-emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

#### **F. TRATAMENTUL DE INDUCERE A TOLERANȚEI IMUNE (ITI)**

Inducerea toleranței imune este standardul de abordare și atitudinea terapeutică de primă intenție al hemofiliei cu inhibitori; este un obiectiv cu rezultat vizat pe termen lung.

Indicații:

ITI se inițiază cât mai precoce după apariția inhibitorilor, indiferent de titrul acestora! Durata de la apariție, titrul maxim de inhibitori, precum și valoarea acestora la inițierea ITI influențează rata de success a ITI. Recomandăm pacienții de orice vârstă, cooperanți sau din familie cooperantă cu medicul curant și cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată.

După administrarea de FIX, apar adesea reacții anafilactice severe și/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) se efectuează cu prudență în cazul hemofiliei de tip B.

Tratament

Există mai multe regimuri terapeutice: cu doze mari de 200-300 UI/kg/zi, cu doze joase de 50 - 100 UI/kg/zi, zilnic

Schemele cu doze mici pentru cazurile cu titru mare de inhibitori se asociază obligatoriu cu medicație imunosupresoare (exemplu: corticoterapie, Rituximab, Ciclofosfamida, Ciclosporina A etc), cu RA severe pe termen lung, de aceea recomandăm schema cu doze mari.

Produse utilizate:

Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariția anticorpilor inhibitori sau cu produse cu FVIII care conțin și Factor von Willebrand.

Doze ( pentru regimul cu doze mari cu rezultate optime):

pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): - Concentrate de FVIII/FIX 50 - 100 UI/kg/zi, zilnic sau cu o altă frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

pentru pacienții cu titru mare (> 5 BU): - Concentrate de FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic sau cu o alta frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

Durata: cel puțin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat și de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătățire, respectiv până la dispariția inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la 33 luni . Dezvoltarea toleranței imune poate fi susținută prin începerea - imediat după apariția alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranței imune. După obținerea toleranței imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puțin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariției inhibitorilor (conform protocolului de substituție profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranței imune pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare de inhibitori, există un risc crescut de apariție a unor reacții anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită delețiilor mari din gene.

**ATENȚIE!!!**

Tratamentul de inducere a toleranței imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare, fiind esențială asigurarea unui abord venos corespunzător (periferic sau central).

Monitorizare

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică și:

Dinamica inhibitorilor;

Testul de recovery;

Timpul de înjumătățire al factorului VIII/IX;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Evaluarea rezultatului inducerii toleranței imune (în funcție de parametrii farmacocinetici mai sus menționați):

Succesul total al ITI este definit prin:

titrul inhibitorului sub 0,6 BU,

indicele de recovery al FVIII depășește 66%,

timpul de înjumătățire al FVIII depășește 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 de ore.

Succesul parțial al ITI dacă:

titrul inhibitorului scade sub 5 BU,

indicele de recuperare a FVIII nu depășește 66%,

timpul de înjumătățire al FVIII nu depășește 6 ore,

există răspuns clinic la administrarea FVIII,

titrul inhibitorului nu crește 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 situația în care criteriile succesului (total sau parțial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

În cazul în care inducerea toleranței imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puțin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.

Răspuns parțial sau non-răspuns al ITI dacă: perioada necesară succesului tratamentului ITI variază foarte mult, de la câteva luni până la cel puțin 2 ani.

dacă anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creșterea dozei.

preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conține și factorul von Willebrand (FVIII/FVW).

se poate încerca administrarea de imunomodulatoare (rituximab).

### **G. PROFILAXIA ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ CU INHIBITORI**

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, față de pacienții care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteoarticular și muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariția precoce a complicațiilor care conduc la reducerea mobilității articulare și ankiloza acestora. De aceea se recomandă tratamentul de prevenție a accidentelor hemoragice.

Obiective:

Prevenția accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătățirea calității vieții pacienților cu hemofilie și anticorpi inhibitori.

Criterii de includere:

Persoane de orice vârstă și sex cu hemofilie cu inhibitori.

Tratament

Profilaxia intermitentă se adresează pacienților care au dezvoltat inhibitori, în anumite situații, indiferent dacă beneficiază sau nu de profilaxie continuă cu medicație de tip by-pass, pe perioade mai mici de 52 de săptămâni/an, cu doza, frecvența și durata de timp la recomandarea medicului curant, folosind următoarele produse:

- APCC: 50-100 U/kg/administrare

- rFVIIa: 90-180 µg/kg/administrare

Profilaxia continuă pe termen lung:

La pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) se efectuează cu:

concentrate de F VIII/IX: 50 - 200 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecvență, în funcție de tipul produsului SHL sau EHL, dacă este Hemofilia A/B;

Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06

La pacienții cu titru mare (> 5 UB) se efectuează cu:

- APCC pentru ambele tipuri de hemofilie A și B.

- Emicizumab doar pentru Hemofilia A

Doze APCC:

Inițial: 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 puțin 50% a frecvenței hemoragiilor cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeași doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului. Dacă răspunsul terapeutic este parțial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puțin 50%, fără îmbunătățirea semnificativă a calității vieții), se va crește 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 parțial și sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se crește frecvența administrării APCC cu păstrarea aceleiași 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

parțial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obține un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe și 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.

În situația eșecului tratamentului cu APCC, a apariției reacțiilor adverse se recomandă rFVIIa

Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferinței medicului și a pacientului/apartinătorilor acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament. Mai multe detalii se regăsesc în Protocolul terapeutic al produsului corespunzător, cod B02BX06rFVIIa în cazul în care există reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 - 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

Profilaxia în timpul inducerii toleranței imune

Criterii de includere:

Pacienți în protocol ITI

APCC: același protocol recomandat la profilaxia continuă pe termen lung, mai-sus menționat rFVIIa în cazul în care exista reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 - 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

Se va evalua:

Indicele de recovery al FVIII care trebuie monitorizat atunci când titrul de inhibitori scade la 10 BU;

În cazul unei evoluții favorabile (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T 1 FVIII/FIX > 6 ore) terapia profilactică de tip bypass poate fi întreruptă;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, TGA. Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass;

Abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la produse tip SHL la tip EHL, sau schimbare de la terapia substitutivă la cea non-substitutivă;

Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

## **H. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE LA PERSOANELE CU HEMOFILIE CU INHIBITORI ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE**

Obiective:

Asigurarea hemostazei în cursul intervențiilor chirurgicale și ortopedice

Criterii de includere: pacienții cu hemofilie și anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenții chirurgicale și ortopedice

Tratament

Produse:

Pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) la care este eficient tratamentul substitutiv cu concentrate de F VIII/IX, indiferent dacă se afla sau nu sub tratament profilactic cu emicizumab (pentru hemofilia A) se vor respecta indicațiile de la punctul D (tabel nr. 8, 9 și 10, precum și monitorizarea și criteriile de schimbare a produsului), conform indicațiilor medicului curant și fără a se întrerupe tratamentul cu emicizumab. Pentru intervențiile chirurgicale minore,

la pacienții sub tratament cu emicizumab, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant)

Pentru pacienții cu hemofilie cu inhibitori în titru mic ( $< 5$  UB), dar neresponsivi la tratamentul cu concentrate de factori de coagulare VIII/IX sau cu răspuns anamnestic sau cu inhibitori în titru mare ( $> 5$  UB), care nu se află sub tratament profilactic cu Emicizumab, se pot folosi: Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos;

Pentru pacienții cu hemofilie A cu inhibitori cu titru mare sau cu titru mic cu răspuns anamnestic, dar care se află sub tratament profilactic cu Emicizumab, se poate folosi doar Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos, fără a se întrerupe administrarea Emicizumab;

Pentru pacienții cu hemofilie B cu titru mare sau titru mic cu răspuns anamnestic, se pot folosi Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Doze:

Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 U/kg corp. Având grijă să nu se depășească 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 U/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervențiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

Mod de administrare: perfuzați încet, intravenos. Nu trebuie să se depășească o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp și minut.

Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenție trebuie administrată o doză inițială de 90  $\mu$ g/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore și apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcție de tipul intervenției efectuate și de starea clinică a pacientului.

În intervențiile 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. Pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore pot fi tratați timp de minim 14 zile.

Mod de administrare: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice și/sau a statusului articular;

Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a FVIII/IX);

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Pentru terapia non substitutivă, nu este necesară dozarea de rutină a Emicizumab. În studiile clinice a fost observată, mai puțin frecvent, dezvoltarea anticorpilor anti emicizumab neutralizanți, cu scăderea concentrației plasmatice de emicizumab, care a dus la pierderea eficacității

Criterii de schimbare a produsului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de by-pass;

Creșterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

## **HEMOFILIA DOBÂNDITĂ**

Definiție

Hemofilia dobândită este o afecțiune care apare la un moment dat la pacienții fără antecedente personale (și familiale) pentru hemoragii. În această situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagulării.

Incidența

0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori

80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave

8 - 22% din cazuri au evoluție fatală

50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, post-partum)

50% din cazuri sunt idiopatice

Tablou 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 proporțională cu acesta! În prezența unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluția este gravă, cu o rată a mortalității între 8 - 22%.

Conform convențiilor internaționale:

un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU

un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU

Tratament

Obiective și scheme terapeutice:

Oprirea sângerării:

Pentru pacienții cu titru mare (> 5 UB) și cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă administrarea următoarelor produse:

rFVIIa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, Von Willebrand, indiferent de vârstă) : 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, cel puțin 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) (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, indiferent de vârstă): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de vârsta adultă): Doza inițială este de 200 U/kg administrată intravenos cu o rată de 1 - 2 mL/min și se continuă cu doze, frecvența (la interval de 4 - 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII și menținerea în limitele recomandate - vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) și de răspunsul clinic obținut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII să nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină imediat înainte și la 30 de minute după administrarea dozelor ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

Pentru pacienții cu titru mic ( $< 5$  UB), cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă următoarele produse: inițial concentrate de FVIII/FIX/VW derivate plasmatic sau recombinante, alegând una dintre următoarele variante:

Dacă se utilizează produsele clasice derivate plasmatic sau recombinante de tip SHL sau EHL, indiferent de vârstă:

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 inițial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puțin 2 - 3 zile.

Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula:  $20 \text{ U/kgc}/1 \text{ UB} + 40 \text{ U/kgc}$ , care are ca scop obținerea unei activități minime plasmatice a FVIII/FIX/VW de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 4 - 6 - 8 - 12 - 24 de ore în bolusuri cu doza minimă de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcție de evoluția valorii factorilor FVIII/IX/VW.

Dozele și frecvența administrărilor vor fi recomandate în funcție de activitatea dorită a factorului VIII/IX/VW și menținerea în limitele recomandate - vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol

Dacă se utilizează concentrat recombinant de FVIII secvență porcină doar pentru anticorpii inhibitori anti FVIII și vârsta adultă:

Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de vârsta adultă): Doza inițială este de 200 U/kg administrată intravenos cu o rată de 1 - 2 mL/min și se continuă cu doze, frecvența (la interval de 4 - 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII și menținerea în limitele recomandate - vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) și de răspunsul clinic obținut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII să nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină



imediat înainte și la 30 de minute după administrarea dozele ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX/VW nu este eficient, se va trece la produse de tip agent by-pass:

rFVIIa (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX și VW): 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, cel puțin 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) (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăși 200 U/kgc și se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăși o rată de injecție/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situațiile grave, cu iminență de deces, la care tratamentul mai sus menționat eșuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză și imunoadsorbtie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori este un obiectiv important .

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, Imunoglobulina, Rituximab etc), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecțiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât și cel pentru eradicarea și prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuie inițiate concomitent.

Monitorizarea tratamentului

Severitatea sângerării și răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;

Monitorizarea clinică și paraclinică a evenimentelor hemoragice. Monitorizare cu atenție, prin examinare clinică și testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a F VII/IX/FVW);

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Susoctocog Alfa! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Testele TGA și TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);

Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse;

Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenți de tip by-pass;

Creșterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;

Apariția anticorpilor inhibitori față de factorul VIII secvența porcină și lipsa eficacității;

În caz de:

Coagulare intravasculară diseminată;

Ischemie coronariană acută, tromboză acută și/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

## **2. BOALA VON WILLEBRAND**

### **DATE GENERALE**

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, și care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 și 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 brațul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbați, cât și la femei, cu o frecvență mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale și în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderenței trombocitelor la peretele vascular lezat, cât și în hemostaza secundară, prin transportul și stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deși Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absența factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulația sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

Autozomal dominantă (tipul 1; subtipurile 2A, 2B și 2M)

Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N și 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 Societății Internaționale de Tromboză și Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 și 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

| Tipul bolii von Willebrand                        | Caracteristică                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1<br>(60 - 80% din cazuri,<br>autozomal dominant) | Lipsa parțială a FVW, defect cantitativ                                                                                                            |
| 2<br>(15 - 30% din cazuri)                        | Defecte calitative ale FVW                                                                                                                         |
|                                                   | 2A Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absența 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 absența selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |
|                                                   | 2N Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII                                                                                                |
| 3<br>(1 - 5% din cazuri,<br>autozomal recesiv)    | Lipsa (aproape)/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 ușoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienții cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracții dentare). Meno-

metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier și contraceptive orale. Mai rar, pacienții 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 și activitatea factorului von Willebrand, factor VIII, timpul de sângerare, testare genetică, analiza multimerilor).

### **TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND**

Obiective:

oprirea sângerării

profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie

profilaxia sângerărilor în cazul intervențiilor chirurgicale și al recuperării fiziokinetoterapie sau după

episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

Criterii de includere:

Pentru tratamentul "on demand":

orice episoade de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand și de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW: minim 20 - 30 UI FVW/kg/administrare de două - trei ori pe săptămână, la pacienții cu fenotip sever de boală, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant. În această situație, medicația se poate elibera pentru o perioadă de 90/91/92 de zile;

tratament pentru intervenții chirurgicale: cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW înainte, intra- și postintervenții sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice, alte intervenții chirurgicale sau proceduri invazive), indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant;

tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conținut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii sau alte situații, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant.

Produse utilizate:

Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conțin doar F VW sau care conțin FVIII și FVW, cu raport FVW/FVIII > 1.

Doze utilizate

Inițial: 40 - 60 U/kg, continuând cu 20 - 40 U/kg la fiecare 8 - 12 - 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 - 50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea.

Pentru concentratele recombinante de FVW se administrează inițial: 40 - 80 U/kg, continuând cu 40 - 60 U/kg la fiecare 8 - 12 - 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 - 50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea. Nivelul prin care se controlează sângerarea trebuie menținut minim 5 - 7 zile pentru intervențiile chirurgicale majore și minim 1 - 3 zile pentru intervențiile chirurgicale minore. Ulterior doza, frecvența și durata tratamentului pot varia în funcție de produs și de evoluția clinică, atâta timp cât este considerat necesar. Există situații când administrarea poate fi discontinuă (nu zilnic) dacă se mențin nivelurile adecvate de FVW. Se poate asocia inițial administrare de FVIII dacă nivelul acestuia este redus.

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, nașterii și perioadei postpartum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii și în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

Având în vedere faptul că în timpul sarcinii, și anume în trimestrul II și III, are loc o creștere de 2 - 3 ori față de nivelul de bază anterior sarcinii a nivelului de FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 al bolii, astfel încât multe paciente în această situație nu necesită tratament substitutiv în timpul nașterii. Totuși, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naștere, intra - și post partum. Dacă nivelul activității FVW este  $> 50\%$  riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este  $< 50\%$  există o probabilitate mare de sângerare;

Pentru pacientele cu formă severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii;

Modificările calitative din boala Von Willebrand tipul 2 nu se corectează în timpul sarcinii, dar se poate observa în unele situații o creștere a activității F V W;

Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii;

În primele cel puțin 1 - 3 săptămâni ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare excesivă, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menținerea unor nivele plasmatiche ale activității FVW de  $> 50\%$  atât imediat antepartum, cât și intra- și post-partum cel puțin 7 - 10 zile, dozele, frecvența și durata tratamentului depinzând de nivelul de bază anterior sarcinii al activității F V W, de tipul nașterii și de evoluția clinică.

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post partum.

Monitorizarea tratamentului

monitorizarea periodică la cel mult 3 luni, clinic, anamestic (inclusiv documente medicale) și paraclinic (teste de coagulare), a evenimentelor hemoragice și a statusului articular, în funcție de fenotipul bolii, completată la nevoie cu evaluare imagistică;

Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a activității plasmatiche a FVIII și FVW. Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

reacții de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau alte reacții adverse; apariția inhibitorilor anti-FVW.

OBSERVAȚII FINALE

1. Cine prescrie medicația

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă (la nevoie cu un consult interdisciplinar cu medic hematolog sau pediatru cu experiență în acest domeniu, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog).

2. Unde se face prescripția

Prescrierea medicamentelor de substituție specifice acestor afecțiuni se face în unitățile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale și anume, în condiții de:

spitalizare continuă

spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripția

În cazul pacienților (indiferent că beneficiază sau nu de profilaxie continuă/intermitentă), care pot prezenta eventuale episoade hemoragice ușoare sau moderate, se poate elibera medicația

substitutivă corespunzătoare pentru câteva zile la domiciliu, la decizia medicului curant, 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 (90/91/92 de zile în situațiile în care permite legislația), numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului și medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă) sau compliance bună a pacientului sau a familiei/tutorei legale (în cazul copiilor). În această situație, medicul de familie va fi cooptat pentru monitorizarea clinică la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie și comunicarea către medicul specialist a situației pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiția este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite sau 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 instruiți în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenților/adulților instruiți.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 5, cod (C005I): SARTANI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ**

#### **Definiția afecțiunii:**

Diagnosticul de Insuficiență Cardiacă Cronică (ICC) se bazează pe evaluarea clinică, ce pleacă de la antecedentele pacientului, examenul fizic și investigațiile paraclinice adecvate. Conform Ghidului European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005), componentele esențiale ale ICC sunt reprezentate de un sindrom în care pacienții trebuie să prezinte: simptome de IC, în special dispnee și astenie, în repaus sau în timpul activității fizice și edeme gambiere, precum și semne obiective de disfuncție cardiacă în repaus (preferabil ecocardiografice); dacă există dubii, diagnosticul este sprijinit de apariția unui răspuns la tratamentul adecvat.

Insuficiența 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 ține cont de ventriculul afectat inițial. 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 circulația sistemică (edeme periferice, hepatomegalie, ascita, efuziuni pleurale) predomină în faza inițială. Deoarece sistemul circulator este unul închis, IC ce afectează un ventricul îl va interesa și 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 și diastolică. În IC sistolică, este afectată ejeția sângelui. În timpul sistolei, ventriculii nu se contractă cu o forță suficientă pentru a învinge presiunea arterială (presarcină mare). Ca urmare, volumul de sânge pompat este prea mic, iar fracția de ejeție 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 îngroșării anormale a pereților ventriculari, ca în hipertrofia ventriculară. În cele mai multe cazuri, IC sistolică și diastolică coexistă la același pacient.

### **Stadializarea afecțiunii:**

New York Heart Association (NYHA) a realizat un sistem de clasificare funcțională, pe baza simptomatologiei și a nivelului activității fizice, în relație cu calitatea vieții pacientului:

- Clasa I: pacienții au boala cardiacă, dar nu prezintă niciun disconfort în timpul activităților fizice obișnuite;
- Clasa a II-a: pacienții prezintă o ușoară limitare a activităților fizice;
- Clasa a III-a: pacienții prezintă o limitare marcată a activităților fizice, din cauza bolii;
- Clasa a IV-a: pacienții nu pot efectua nicio activitate fizică fără un anume grad de disconfort. Aceștia prezintă simptomatologie de disfuncție cardiacă, inclusiv în repaus.

### **I. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):**

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă administrarea Blocanților Receptorilor Angiotensinei II (BRA) la următoarele categorii de pacienți:

- disfuncție asimptomatică a VS: BRA indicați în caz de intoleranță la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA);
- ICC simptomatică (NYHA II): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC agravată (NYHA III - IV): BRA indicați cu sau fără IECA;
- ICC în stadiu terminal (NYHA IV): BRA indicați cu sau fără IECA.

În România, informațiile de prescriere ale BRA autorizați pentru tratamentul pacienților cu ICC prevăd administrarea la următoarele categorii:

Candesartan cilexetil: Pacienți cu IC și insuficiență funcțională sistolică a VS (fracție de ejeție a VS  $\leq$  40%), ca tratament adjuvant la tratamentul cu IECA sau atunci când tratamentul cu IECA nu este tolerat.

Valsartan: Tratament simptomatic la pacienți cu IC, când nu pot fi utilizați IECA, sau ca tratament adjuvant al IECA, când nu pot fi utilizate beta-blocante.

### **II. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):**

Candesartan cilexetil: Doza inițială recomandată de candesartan cilexetil este de 4 mg, o dată pe zi.

Creșterea treptată a acestei doze până la atingerea dozei țintă de 32 mg, o dată pe zi, sau a celei mai mari doze tolerate se efectuează prin dublarea dozei la intervale de cel puțin 2 săptămâni.

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici sau la pacienții cu hipovolemie, insuficiență renală sau insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Tratament asociat

Se poate administra candesartan cilexetil în asociere cu alte tratamente ale insuficienței cardiace, inclusiv cu IECA, beta-blocante, diuretice sau glicozide digitalice sau cu asocieri ale acestor medicamente.

Valsartan: Doza inițială recomandată de valsartan este de 40 mg, administrată de 2 ori pe zi. Creșteri ale dozei la 80 mg și 160 mg de 2 ori pe zi trebuie făcute la intervale de cel puțin 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 fracționat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală (clearance al creatininei  $> 10$  ml/min).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, fără colestază, doza de valsartan nu trebuie să depășească 80 mg.

Tratament asociat

Valsartan poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, administrarea concomitentă cu un IECA și un beta-blocant nu este recomandată.

### **III. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

Ghidul European de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Cronice (2005) recomandă următoarele măsuri pentru monitorizarea pacienților cu ICC:

- folosirea unei echipe pluri-disciplinare;
- urmărire atentă, prima evaluare la 10 zile după externare;
- stabilirea planului de tratament la externare;
- creșterea accesului la îngrijirile de sănătate;
- optimizarea tratamentului cu ajutorul ghidurilor;
- evaluare precoce a semnelor și simptomelor (de ex. prin monitorizare la distanță);
- regim diuretic flexibil;
- educație și consiliere intensive;
- urmărire în spital sau în ambulator;
- atenție la strategiile comportamentale;
- creșterea complianței.

### **IV. Criterii de excludere din tratament:**

#### Candesartan cilexetil:

- hipersensibilitate la candesartan cilexetil sau la oricare dintre excipienții Atacand;
- sarcină și alăptare;
- insuficiență hepatică severă și/sau colestază;
- copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

#### Valsartan:

- hipersensibilitate la valsartan sau la oricare dintre excipienții Diovan;
- insuficiență hepatică severă, ciroza biliară și colestază;
- insuficiență renală severă (clearance creatinina < 10 ml/min) și pacienți care efectuează dializă;
- sarcină și alăptare;
- eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la copii și adolescenți (< 18 ani).

### **V. Reluare tratament (condiții) - neaplicabil.**

**VI. Prescriptori:** Inițierea tratamentului se efectuează de către medicii în specialitatea cardiologie, medicina internă, tratamentul putând fi continuat și de medicii de familie în baza scrisorii medicale."

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (CI01I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM, MACITENTANUM, RIOICIGUAT**

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică și în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil, până la un anumit moment dat în cursul evoluției, existând posibilitatea corecției chirurgicale a malformației cardiace și în consecință, de dispariție a hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, dacă momentul operator a fost depășit deoarece pacientul a fost tardiv diagnosticat, hipertensiunea pulmonară poate chiar pune în pericol viața pacientului, fiind o afecțiune devastatoare.

Având în vedere aceste aspecte, este necesară terapia hipertensiunii pulmonare preoperator pentru a putea face posibilă corecția chirurgicală tardivă, dar și pe o durată de timp postoperator.

E posibil ca tratamentul hipertensiunii pulmonare să fie necesar toată viața. Există grupul de pacienți cu malformații cardiace neoperabile, complicate cu hipertensiune pulmonară care nu se corectează la vasodilatatoare pulmonare, și care vor necesita tratament oral al hipertensiunii pulmonare pentru tot restul vieții.

Medicație vasodilatatoare pulmonară specifică avansată în terapia HTAP la copil:

- Inhibitori de fosfodiesterază 5(PDE-5i): Sildenafil (IIa/B), Tadalafil (IIa/B)
- Antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE): Bosentan (IIa/C), Ambrisentan (IIa/C),

Macitentan (IIb/C)

- Analogi de prostaciclina: Epoprostenol (I/B), Treprostinil sc/iv (IIb/C, IIa/C), Treprostinil inhal (IIb/C), Iloprost inhal (IIa/C)

- Riociguat, stimulator solubil al guanilat-ciclazei, (IIb/C)

- Medicație vasodilatatoare pulmonară - în studiu Selexipag (IIb/C)

Medicația utilizată pentru terapia țintă în hipertensiunea arterială pulmonară pediatrică existentă în prezent în cadrul Programului Național pentru HTP include: Sildenafil (PDE-5i) și Bosentan ARE), ambele aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru uz pediatric.

Conform recomandărilor grupului de lucru pediatric elaborate la al 5-lea WSPH în 2013 și actualizate în 2018, algoritmul terapeutic cuprinde:

**Recomandări pentru pacienții pediatrici cu HTAP aplicabil pentru HTAPI și HTAPE:**

- TAV pozitiv: Blocanți canale Ca po (IIa/C)

- TAV negativ:

- risc scăzut sau intermediar: PDE-5i sau ARE (oral), luarea în considerare a terapiei combinate (inițial sau secvențial); poate fi asociată cu agonști de prostaciclina po sau inhalator

- risc înalt: Epoprostenol (iv) sau Treprostinil (iv/sc); luarea în considerare a terapiei combinate precoce (agonist de prostaciclina + PDE-5i oral + ARE oral). Atrioseptostomia (+/- implantarea unui device) - poate fi luată în considerare la pacienții clasa funcțională NYHA III și IV, cu sincope repetate și terapie medicală combinată ca "bridge to transplant" (IIbC) (contraindicații: PmAP > 20 mmHg, SaO<sub>2</sub> repaus < 90%, IC dreaptă severă, pacienții cu moarte iminentă (III C)). Șuntul Potts - anastomoză chirurgicală între artera pulmonară stângă și aorta descendentă "bridge to transplant" în cazurile selectate (IIb C)

**Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP la copiii cu BCC (HTAP-BCC, HTAP-BVPH)**

- copiii cu HTAP-BCC și sunt stâng-drept semnificativ hemodinamic, insuficiență cardiacă congestivă (congestie pulmonară), falimentul creșterii și SaO<sub>2</sub> > 95% (extremitățile inferioare) pot beneficia de tratament chirurgical pentru corecția șuntului cardio-vascular în perioada de sugar (crizele de HTP în perioada perioperatorie pot apărea);

- copiii cu BCC și defecte simple (DSV, CAP) care au depășit timingul chirurgical sau acei pacienți care nu îndeplinesc criteriile menționate anterior (insuficiență cardiacă congestivă/congestie pulmonară, falimentul creșterii, SaO<sub>2</sub> > 95% la extremitățile inferioare), în mod particular copiii cu șunt și cianoză, au indicație de cateterism cardiac înainte de orice decizie terapeutică

- copiii cu RVPi < 6 UW/m<sup>2</sup> și RVP/RVS < 0.3 în absența factorilor de risc adiționali - eligibili pentru tratamentul chirurgical/intervențional

- copiii cu RVPi ≥ 6 UW/m<sup>2</sup> și RVP/RVS ≥ 0.3 - trebuie efectuat TAV

- copiii cu RVPi 6-8 UW/m<sup>2</sup> (zona gri)-evaluați individual în centre terțiare

- abordarea terapeutică treat-to-close (treat-and-repair) = se indică terapie vasodilatatoare pulmonară specifică cu 1 - 2 agenți medicamentoși vasodilatatori pulmonari în doze maxime, urmată de închiderea parțială sau totală a defectului



o trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu șunt pre sau post-tricuspidian (DSA, DSV, CAP) aflați în zona gri (RVPi 6 - 8 UW/m<sup>2</sup>), și, în mod particular, chiar și în cazul unor copii cu HTAP cu RVPi > 8 UW/m<sup>2</sup>, cu scopul de a reduce RVPi << 8 UW/m<sup>2</sup>

o în evoluție, după inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice, se reevaluează (în cazurile selectate) hemodinamica pulmonară prin repetarea cateterismului cardiac (în general după 6 luni de la inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare). În cazurile selectate, la care parametri hemodinamici invazivi se ameliorează (RVPi < 6 UW/m<sup>2</sup>, RVP/RVS < 0.3) se indică închiderea defectului (parțială sau totală)

o după închiderea defectului (parțială sau totală) se recomandă continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar; acești pacienți trebuie să fie evaluați pe termen lung în centre terțiare, și să fie reevaluați hemodinamic prin metode non-invazive și/sau invazive, pentru evaluarea evoluției HTP (RVP) după închiderea șuntului în vederea managementului terapeutic medicamentos

- un defect cardio-vascular (DSA, DSV, CAP), în general nu trebuie corectat dacă RVPi > 8 UW/m<sup>2</sup> la grupa de vârstă pediatrică

- pacienții cu sdr Eisenmenger sunt de regulă inoperabili indiferent de vârstă, exceptând transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani (conform datelor din literatură)). Terapia HTAP- specifică în monoterapie (PDE-5i sau ARE) sau terapia combinată (inițială sau secvențială) este sigură și benefică, având ca scop îmbunătățirea clasei funcționale. În cazul în care se optează pentru monoterapie: Bosentan (ARE) e terapia de primă linie.

### **Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP asociate bolilor cardiace congenitale complexe cu fiziologie de ventricul unic**

- copiii cu anastomoză cavo-pulmonară totală și BVPH (GTPmediu > 6 mmHg)-terapia vasodilatatoare pulmonară țintă (PDE-5i, ARE) trebuie luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor (creșterea capacității de efort)

### **Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului și hipertensiunea pulmonară asociată displaziei bronhopulmonare:**

- Sildenafil po reprezintă terapia rezonabilă, în special în absența NO
- Sildenafil iv este o terapie rezonabilă, în special la pacienții critici
- Sildenafil iv este eficient în sevrul NO, inclusiv la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului
- dozele mici de Sildenafil sunt rezonabile la copiii cu HTP asociată cu DBP (număr mic de studii)

## **I. SILDENAFILUM ȘI BOSENTANUM**

### **A. PENTRU COPII**

#### **Criterii de includere și monitorizarea tratamentului**

- **grupa de vârstă 0 - 18 ani;**
- malformații cardiace congenitale cu șunt stânga-dreapta care sunt complicate cu hipertensiune pulmonară cu rezistențe pulmonare vasculare crescute, reactive la testul vasodilatator;
- sindrom Eisenmenger;
- malformațiile cardiace congenitale complexe de tip ventricul unic și anastomozele cavo-pulmonare, cu creșterea presiunii în circulația pulmonară;
- hipertensiunea pulmonară idiopatică;

- hipertensiunea porto-pulmonara
- displazia bronhopulmonară
- necesitatea dispensarizării la 3 luni a acestor pacienți.

#### **Tratamentul cu SILDENAFILUM:**

- Inițierea tratamentului impune urmărirea funcției renale, a celei hepatice, testul de mers de 6 minute (la pacienții care se pretează la efectuarea acestui test având în vedere grupa de vârstă, afecțiunea cardiacă), examen fund de ochi pentru depistarea retinitei pigmentare (administrat cu precauție).

- Pacienții sunt reevaluați din 3 în 3 luni după inițierea terapiei, din punct de vedere clinic, biologic, ecocardiografic și terapeutic, în vederea creșterii progresive a dozei de Sildenafilum dacă este necesar și pentru depistarea eventualelor efecte adverse.

- După 6 luni de tratament se repetă explorarea hemodinamică invazivă în vederea determinării rezistențelor vasculare pulmonare și stabilirii indicației de corecție chirurgicală.

- La pacienții cu indicație de corecție chirurgicală se va continua în perioada postoperatorie tratamentul cu Sildenafilum timp de 6 luni, după care pacientul se reexploarează hemodinamic. În cazul în care rezistențele vasculare pulmonare sunt normale, se va sista tratamentul. Persistența RVP crescute impune continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, singur sau în combinație.

#### **Tratament cu BOSENTANUM:**

- Inițierea tratamentului cu Bosentanum se face cu " din doza terapeutică în funcție de greutatea corporală, care se va administra în două prize, timp de 1 luna, după care se reevaluează pacientul clinic, echocardiografic și prin monitorizarea probelor hepatice; dacă răspunsul este bun la tratament iar probele hepatice sunt normale, se poate crește doza la doza terapeutică, cu reverificarea peste 1 luna a probelor hepatice. Dacă și de această dată probele sunt normale, poate continua terapia.

- Evaluarea periodică clinică, biologică și ecocardiografică se face din 3 în 3 luni: se urmăresc probele hepatice (hepatotoxicitatea - efectul advers cel mai frecvent raportat), hemoglobina, hematocrit. Se întrerupe tratamentul dacă valoarea probelor hepatice crește de 6 ori peste valoarea normală.

#### **Durata tratamentului și dozele terapeutice:**

##### **Tratamentul cu SILDENAFILUM:**

- Durata tratamentului preoperator în vederea pregătirii patului vascular pulmonar: 2 - 3 luni, urmat de explorare hemodinamică invazivă. Doza este de 0,125 - 0.5 mg/kg/doză în 3 - 4 prize, cu posibilitatea de creștere până la 1 mg/kg/doză în 3 prize. Copiii cu greutatea între 8 - 20 kg pot să primească 3 x 10 mg/zi po, iar cei cu greutatea peste 20 kg pot să primească 3 x 20 mg/zi po.

- La pacienții cu indicație de corecție 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 3 prize. Dacă la 6 luni postoperator RVP determinate invaziv sunt normale se va sista tratamentul. Dacă leziunile vasculare pulmonare progresează în pofida tratamentului chirurgical și vasodilatator pulmonar (după cele 6 luni de tratament postoperator), pacientul necesită tratament vasodilatator pulmonar (Sildenafilum și Bosentanum) pe toată durata vieții.

##### **Tratamentul cu BOSENTANUM:**

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, durata tratamentului este în funcție de reactivitatea patului vascular pulmonar, în medie între 9 - 12 luni.

- La pacienții cu malformații cardiace congenitale și hipertensiune pulmonară secundară, la care, după tratamentul vasodilatator pulmonar în vederea pregătirii patului vascular pulmonar, rezistențele vasculare pulmonare rămân crescute, contraindicând corecția chirurgicală - tratamentul se va administra pe toată durata vieții.

- La pacienții la care postoperator rezistențele vasculare pulmonare se mențin crescute, se va continua tratamentul pe toată durata vieții - terapie vasodilatatoare pulmonară unică sau asociată.

- La pacienții cu sindrom Eisenmenger și hipertensiune pulmonară idiopatică tratamentul se va administra pe toată durata vieții în terapie asociată.

- Având în vedere grupa de vârstă pediatrică, administrarea Bosentanului se face raportat la greutatea corporală. La pacienții cu greutate sub 20 kg doza recomandată este de 2 x 31,25 mg, între 20 - 40 kg doza este de 2 x 62,5 mg, iar la copiii cu greutate peste 40 kg doza este de 2 x 125 mg, ca la adult.

- Inițierea tratamentului cu Bosentan în prima luna se face cu ½ din doza terapeutică, pentru ca ulterior, dacă evoluția clinică și echocardiografică este bună, iar probele hepatice rămân normale, să poată fi crescut la doza terapeutică.

- La pacienții cu rezistențe vasculare pulmonare prohibitive se va continua tratamentul vasodilatator pulmonar pe toată durata vieții, în asociație.

#### **Contraindicații ale tratamentului vasodilatator pulmonar:**

- hipersensibilitate la unul dintre componentele produsului;
- sarcină;
- administrarea concomitentă cu ciclosporină (Bosentanum);
- insuficiență hepatică (Bosentanum);
- boala pulmonară veno-ocluzivă

#### **Administrare cu precauție a tratamentului vasodilatator pulmonar:**

- hipotensiune arterială sistemică;
- retinită pigmentară (Sildenafilum);
- ischemie miocardică, aritmii;
- malformații ale penisului sau patologii care predispun la priapism (Sildenafilum);
- administrare concomitentă de nitrați, vasodilatatoare sistemice

#### **Medici prescriptori:**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii desemnați de unitățile sanitare care derulează Programul Național de Tratament pentru Bolile rare - subpunctul tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară. Eliberarea medicației se face prin farmacia spitalului care derulează

### **B. PENTRU ADULȚI**

#### **Criterii de includere**

Vor fi eligibile pentru program următoarele categorii de bolnavi cu HTAP:

- idiopatică/familială;
- asociată cu colagenoze;
- asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular (DSV), defect septal atrial (DSA), canal arterial persistent (PCA).

Condiții suplimentare obligatorii față de bolnavii din lista de mai sus:

- vârstă între 18 și 70 de ani;
- pacienți cu HTAP aflați în clasa funcțională II - IV NYHA;
- pacienții la care cateterismul cardiac drept evidențiază o PAPm > 35 mmHg și PAPs > 45 mmHg, presiune capilară pulmonară < 15 mmHg;

- pacienții a căror distanță la testul de mers de 6 minute efectuat inițial este > 100 metri și < 450 metri;

- pacienții trebuie să fie incluși în Registrul național de hipertensiune arterială pulmonară.

**Criterii de excludere:**

- pacienții cu HTAP secundară unor entități nespecificate în criteriile de includere și în indicațiile ghidului de tratament;

- pacienții cu boli cardiace congenitale altele decât cele precizate la criteriile de includere;

- pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară;

- pacienți care prezintă patologii asociate severe, cu speranța de supraviețuire mică (neoplasme, insuficiență renală cronică severă, insuficiență hepatică severă);

- pacienții care prezintă contraindicații legate de medicamentele vasodilatatoare utilizate;

- pacienții cu alergii sau intoleranță cunoscută la medicamentele vasodilatatoare utilizate.

**Durata tratamentului**

Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de întrerupere a tratamentului.

**Modalitatea de administrare a tratamentului cu SILDENAFILUM**

Pacient, 20 mg x 3/zi

**Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM:**

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament

**Modalitatea de administrare a tratamentului cu BOSENTANUM**

pacient adult, 125 mg x 2/zi

**Criterii de modificare a tratamentului cu BOSENTANUM**

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de 2 ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește 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 și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maximă normală a testului.

Terapie asociată cu Sildenafilum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Bosentanum.

Oprirea tratamentului cu Bosentanum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței 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 și BOSENTANUM în asociere**

Pacient adult: Sildenafilum 20 mg x 3/zi și Bosentanum 125 mg x 2/zi

#### **Criterii de modificare a tratamentului cu SILDENAFILUM și BOSENTANUM**

Inițierea tratamentului cu Bosentanum

- Tratamentul cu Bosentanum se inițiază în doze de 50% (la adult 62,5 mg de două ori pe zi la interval de 12 ore) față de doza recomandată pentru tratamentul de lungă durată, pentru o perioadă de o lună, cu monitorizarea valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT). În cazul toleranței hepatice bune se crește 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 și ulterior o dată pe lună pe toată durata tratamentului cu Bosentanum.

Bosentanum și funcția hepatică

- Reducerea dozelor administrate de Bosentanum cu 50% - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 3 și 5 ori față de valoarea maximă normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reveni la doza inițială de administrare a Bosentanum.

- Întreruperea temporară a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) între 5 și 8 ori față de maxima normală a testului; se monitorizează apoi ALAT și ASAT la două săptămâni. Dacă valorile revin la normal, se poate reintroduce progresiv tratamentul cu Bosentanum.

- Întreruperea definitivă a administrării Bosentanum - în cazul creșterii valorilor transaminazelor hepatice (ASAT, ALAT la două determinări succesive) la peste 8 ori față de maxima normală a testului.

Oprirea tratamentului Bosentanum

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Bosentanum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Bosentanum în cazul intoleranței la tratament sau rezoluția criteriilor de indicație 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.

Inițierea tratamentului cu Sildenafilum

- Tratamentul cu Sildenafilum se inițiază în doze terapeutice (pacient adult, 20 mg x 3/zi), fără creștere progresivă a dozelor. Tratamentul cu Sildenafilum nu necesită monitorizare biologică.

Creșterea dozelor de Sildenafilum cu 33% (pacient adult, 20 mg x 4/zi) în cazul absenței ameliorării sau agravării clinice

Terapie asociată cu Bosentanum, în cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice, sub monoterapie cu Sildenafilum

Oprirea tratamentului cu Sildenafilum:

- decesul pacientului;
- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Sildenafilum, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Sildenafilum în cazul intoleranței la tratament.

### **Medici prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## **II. AMBRISENTANUM**

### **Indicații terapeutice:**

**1. tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP), clasele funcționale II și III - conform clasificării OMS, pentru a ameliora capacitatea de efort**

**2. HTAP idiopatică**

**3. HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv**

**Criterii de includere: pacienți cu HTAP idiopatică, HTAP clasa funcțională II și III (clasificarea OMS), HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.**

**Criterii de excludere:** hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienți, sarcină, femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace, femei care alăptează, insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză), valorile inițiale ale transaminazelor hepatice [aspartat-aminotransferaza (AST) și/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 funcționale II și III - conform clasificării OMS - 5 mg o dată pe zi. La pacienții cu simptome de clasă funcțională III a fost observată o eficacitate suplimentară în cazul administrării de ambrisentan 10 mg, observându-se totuși o creștere a edemelor periferice.

HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv - 5 mg o dată pe zi. Pentru o eficacitate optimă, pacienții cu HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv pot necesita ambrisentan 10 mg. Înainte să poată fi luată în considerare o creștere a dozei la 10 mg ambrisentan la acești pacienți,

Tratamentul trebuie evaluat la 3 - 4 luni după inițiere. Dacă pacientul atinge obiectivele terapeutice stabilite, tratamentul se continuă concomitent cu urmărirea atât a eficacității, cât și pentru surprinderea apariției exacerbărilor

**Prescriptori:** Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## **III. MACITENTANUM**

### **Indicații terapeutice**

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS

### **Diagnostic**

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației 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 și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.

Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

### **Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

### **Criterii de excludere:**

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Macitentanum
- Alergie sau intoleranță la Macitentanum

### **Tratament:**

**Doze:** Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

**Durata:** Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

### **Monitorizarea tratamentului:**

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței 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 indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicații**

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

**Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

**IV. RIOCIGUAT**

**A. PENTRU COPII**

Indicație: Tratamentul cu Riociguat poate fi luat în considerare la copiii și adolescenții cu vârstă sub 18 ani, cu greutate corporală  $\geq 50$  kg, diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) idiopatică sau asociată malformațiilor cardiace congenitale (HTAP-BCC), aflați în clasa funcțională OMS II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE), în condițiile unei stabilități clinice sub tratament de fond.

**Condiții de inițiere a tratamentului:**

- Vârstă < 18 ani, greutate  $\geq 50$  kg
- Clasificare funcțională OMS (FC) II-III
- Pacient aflat deja sub tratament cu ARE  $\pm$  analogi de prostaciclina
- Absența contraindicațiilor pentru Riociguat
- Excluderea tratamentului concomitent cu inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE-5i)

**Criterii de excludere:**

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Riociguat
- Alergie sau intoleranță la Riociguat
- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg la începerea tratamentului pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și < 12 ani, respectiv cu tensiunea arterială sistolică < 95 mmHg la începerea tratamentului pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și < 18 ani

**Tratament:**

**Doza:**

- Doza inițială: 0,5 mg - 1,0 mg de 3 ori pe zi, administrată oral
- Creștere graduală la fiecare 2 săptămâni cu câte 0,5 mg/doze, până la doza maximă tolerată, fără a depăși 2,5 mg x 3/zi
- Monitorizare atentă a tensiunii arteriale sistemice (TAS  $\geq 95$  mmHg)

**Precauții speciale:**

- Nu se administrează în asociere cu Sildenafil sau alți PDE-5i
- Tratamentul cu PDE-5i trebuie oprit cu 24 - 72 h înaintea inițierii Riociguat



- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice și renale
- Evaluarea eficienței și tolerabilității la 3 luni de la inițiere

#### **Contraindicații:**

- ciroza hepatică Child Pugh C;
- insuficiență 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;
- hipersensibilitate la Rociguat;
- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil)

în orice formă, inclusiv droguri recreaționale.

- Administrarea concomitentă cu alți stimulatori ai guanilat ciclazei solubile

#### **Justificare clinică:**

Siguranța și farmacocinetica Riociguat au fost evaluate într-un studiu multicentric pediatric (PATENTCHILD), demonstrând o bună tolerabilitate și absența reacțiilor adverse severe, la pacienți cu greutate  $> 50$  kg, în terapia combinată cu ARE.

### **B. PENTRU ADULȚI**

#### **Indicații terapeutice**

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică

#### **Diagnostic**

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației 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 și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO<sub>2</sub> în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

#### **Criterii de includere:**

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

**Criterii de excludere:**

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)

- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)

- Contraindicații la Riociguat

- Alergie sau intoleranță la Riociguat

- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

**Tratament:**

**Doze și monitorizarea tratamentului**

**1. Inițierea tratamentului cu Riociguat**

- Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS  $\geq$  95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

- Doza terapeutică țintă 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 inițiere 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 întreținere cu Riociguat**

- Doza de întreținere 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 inițiere, până la doza maxim tolerată.

**Oprirea tratamentului cu Riociguat**

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

**Contraindicații**

- ciroza hepatică Child Pugh C;

- insuficiență 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 contracepție cu index Pearl < 1.

- hipersensibilitate la Riociguat;

- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

**Prescriptori**

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM**

### **I. Criterii de diagnostic:**

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie și/sau afecțiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități 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 insuficiență hipofizară etc.

2. Determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minimum 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)

3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România

4. Imagistica - ideal rezonanță magnetică nucleară (IRM) sau tomografie computerizată (CT) hipofizară sau în regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanță de contrast

5. Examen histopatologic ± imunohistochimie

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților 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 complicații.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și 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 evidențiază celulele somatotrope.

### **II. Tratament**

Obiective:

1. înlăturarea tumorii;
2. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1;
3. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare;
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1);
3. radioterapia hipofizară.

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenoamele și macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă);

- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secreție 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.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică.

a) Agoniștii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina)

Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți.

Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală;

- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH modest crescute și IGF-1 < 2,5 x LSN (limita superioară a normalului);

- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și 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 apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul și Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: abdominale, în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generația a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente și mai severe.

c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) se leagă de receptorii celulari de suprafață ai hormonului de creștere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice, cefalee și artralгии. Precauții și atenționări: dimensiunile tumorii pot crește rar (< 2% din pacienți), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degrabă, din cauza absenței tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și 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 intervenția chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficiența hipofizară este cea mai frecventă complicație și 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 intervenție.

### **Protocol de tratament**

Indicații:

- Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practică și în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienți la care invazia locală face puțin 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 insuficiență 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 rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se va opta pentru:

- administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, pegvisomant sau terapie combinată); sau

- reintervenția chirurgicală; sau

- radioterapie.

- La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicală are puține șanse de reușite (de exemplu, tumorile hipofizare mari, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%) se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatină de generația I - vezi figura 1).

### **III. Criterii de includere în tratamentul cu analogi de somatostatină**

#### **1. Categoriile de pacienți eligibili**

Pacientul prezintă acromegalie\*) în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

A. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante

B. Pacienții care au contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observație sau de selecționat pacienții care au șanse mici de

succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenome invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)

C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dubla terapie

D. La pacienții sub 18 ani\*\*), indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

\*) Această indicație se codifică la prescriere prin codul 250 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

\*\*) Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se fac evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți).

## 2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

a) Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză - OGTT (75 g glucoză p.o. la adulți, 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 pacienții 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 pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 de ore  $\geq 1$  ng/ml confirmă acromegalia activă.

c) IGF1. Cel puțin două valori crescute, în prezența tabloului clinic sugestiv, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puțin 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil, IRM cu substanță de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a), b) sau c) prezente nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate)

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții 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 bărbați)

- Examen oftalmologic: FO, câmp vizual

- Electrocardiogramă (EKG)

- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații:

- Consult cardiologic clinic, ecocardiografie - criterii pentru complicațiile cardiovasculare

- Colonoscopie - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign

- Polisomnografie - criterii pentru depistarea și 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 inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și 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 condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotid Autogel la 56 de zile timp de 3 luni, se va crește 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 inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și 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 condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 de zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 de zile timp de 3 luni, doza se poate crește la 40 mg/28 de zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrații de GH bazal sub 1 ng/l și cu niveluri scăzute de IGF-1, se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate crește 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 inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și 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 pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulenic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacțiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament ( $IGF-1 < \text{limita normală inferioară}$ ) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

## **V. Monitorizarea pacienților cu acromegalie în timpul terapiei cu analogi de somatostatina**

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 și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici);
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice;
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară);
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual);
- EKG și analize curente;
- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolină cel puțin 5 ani (anual).

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial 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)  $\leq 1$  ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml
- IGF1 = 1 - 1,3 X LSN pentru vârstă și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet):

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de GH bazal înainte de tratament
- IGF1  $> 1,3 \times$  LSN, dar redus cu  $\geq 50\%$  din valoarea inițială

### **3. Criterii de ineficiență 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% față de GH bazal înregistrat înainte de tratament
- IGF1  $> 1,3 \times$  LSN, care nu s-a redus cu  $\geq 50\%$  din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard)
- Masa tumorală hipofizară evolutivă

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul național 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**



- Pacienții care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică antitumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.

- Pacienți 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 insuficiență terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator, pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generația I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.

- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- Compliantă scăzută la tratament și monitorizare

## **VII. Criterii de includere pentru tratamentul cu blocați de receptor al GH: Pegvisomant**

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/neoperați, dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol)

2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, 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 funcție de concentrația serică de IGF1. Concentrația serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 - 10 mg/zi (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.

## **IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului**

Pacienții vor fi îndrumați 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 creșterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale (1 - 1,3 X LSN) pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim;

b) determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

a) imagistică - rezonanță 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 eficiență;

c) examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi;

d) biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

a) analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiați;

b) consult cardiologic clinic, EKG, opțional ecocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie.

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

Dacă nu se obține controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină și Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în algoritmul terapeutic.

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum SAGIT (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul național 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**

- Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice

- Creșterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului, asociată cu orice creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale

- Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului

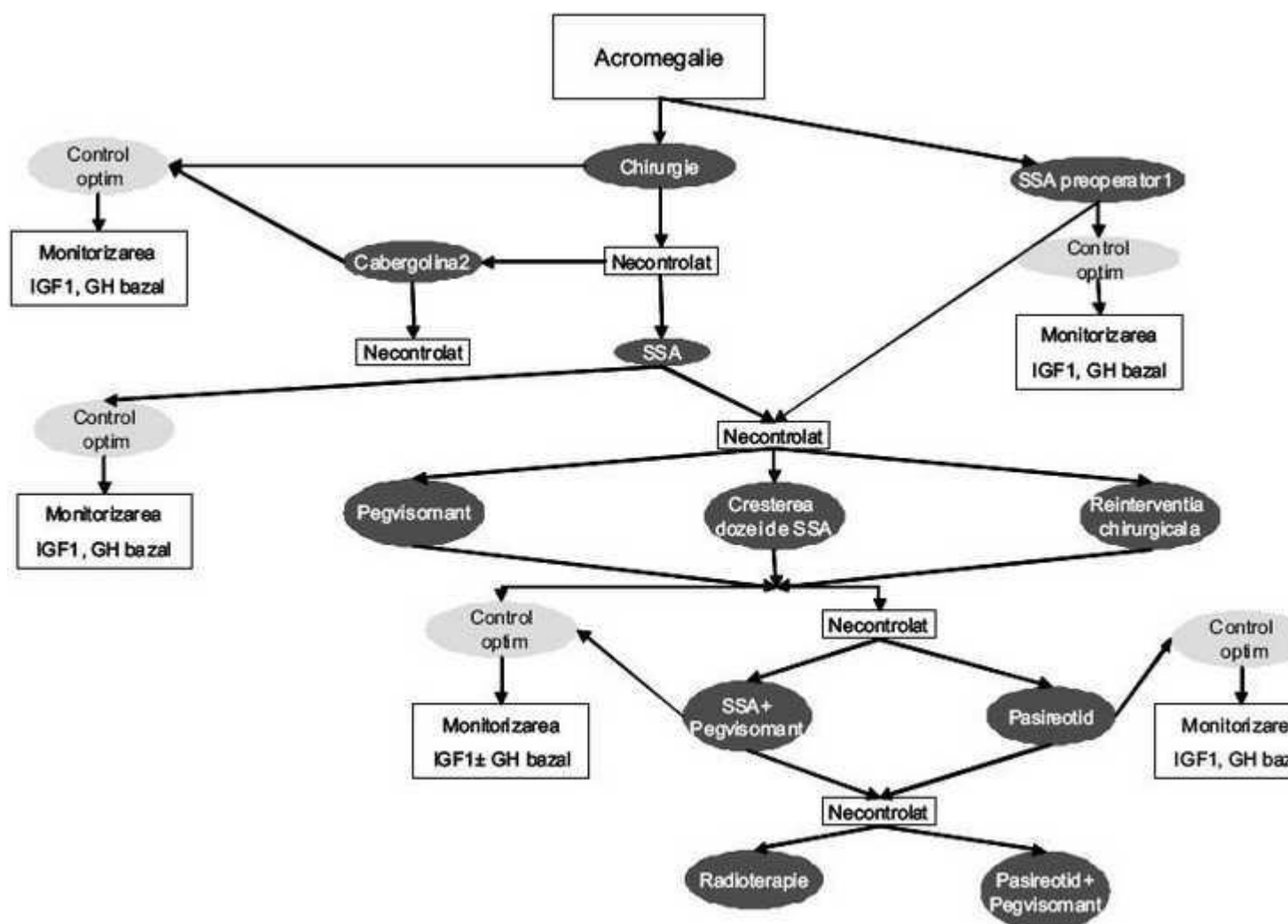
#### **XI. Algoritm terapeutic\*)**

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 pacienți cu niveluri de GH moderat crescute și  $IGF1 < 2,5 \times LSN$ .

Control optim: valori normale ale GH bazal și IGF1 (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA - vezi recomandări la criteriile de excludere)

Necontrolat: orice altă situație în afara de control optim

SSA: analog de somatostatina de generația I, octreotid sau lanreotid

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienții cu contraindicații operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenomă invazivă cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienții cu creșteri moderate ale IGF1 ( $< 2,5 \times LSN$ ) și semne și simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonisti dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament inițial adjuvant.

La pacienții cu boală moderat severă și niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la Cabergolină după 3 luni se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi de

somatostatin. Se recomandă inițierea tratamentului cu doză 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 eficiență 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 (pacienții care îndeplinesc criteriile de răspuns parțial):
  - 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 reintervenției chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, se va continua cu aceeași doză până la 3 ani la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați. Vor fi evaluați anual, pentru aprecierea eficienței și siguranței tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- tratament combinat: analogi de somatostatină de generația 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 generația a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de profilul clinic și paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obținut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/ 4 săptămâni este suboptimal (clinic și paraclinic), se va recomanda creșterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea lua în considerare una dintre variantele de mai jos:

- radioterapie;
- tratament combinat: Pegvisomant și Pasireotide.

Pentru pacienții 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 apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim, dar cu istoric și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii (absența tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicația cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

## **XII. Prescriptori:**

Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală", în dozele și pe perioada recomandată în aceasta.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției 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) recunoaște următoarele categorii de TNE:

1. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G1 (Ki 67 < 3% sau număr de mitoze < 2/10 HPF)
2. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G2 (Ki 67 între 3 - 20% sau număr de mitoze 2 - 20/10 HPF)
3. Tumori (Neoplasme) neuroendocrine bine diferențiate, NET G3 (Ki 67 > 20% sau număr de mitoze > 20/10 HPF)
4. Neoplasme neuroendocrine slab diferențiate (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**

| <b>Grad</b> | <b>Indexul mitotic (10 HPF*)</b> | <b>Indicele Ki-67 (%)</b> |
|-------------|----------------------------------|---------------------------|
| G1          | < 2                              | < 3                       |
| G2          | 2 - 20                           | 3 - 20                    |
| G3          | > 20                             | > 20                      |

\*) Ki-67 se bazează pe evaluarea a cel puțin 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<sup>2</sup>), cel puțin 40 câmpuri evaluate în zona cu cea mai mare densitate de mitoze și se exprimă pe 10 HPF (2,0 mm<sup>2</sup>).

Strategiile terapeutice pentru TNE includ: rezecția chirurgicală a tumorii primitive, terapia cu analogi de somatostatin, imunoterapia (interferon), chimioterapia, radioterapia țintită pentru receptorii peptidici (PRRT), tratamentul local al metastazelor hepatice (chemoembolizare transarterială, distrucția prin radiofrecvență, rezecția chirurgicală), precum și terapiile biologice: inhibitorii de mTOR și inhibitorii de receptori tirozin-kinazici.

Rezecția chirurgicală a tumorii trebuie efectuată ori de câte ori tumora este localizată. Tratamentul cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) reprezintă un tratament eficient în controlul simptomatologiei de sindrom carcinoid și în reducerea volumului tumoral (Octreotid, studiul PROMID și Lanreotid autogel, studiul Clarinet și Clarinet-OLE), în cazul TNE G1 și G2, de ansă mijlocie, care au progresat, și în tumorile neuroendocrine pancreatice și intestinale cu Ki-67 < 10%. Profilul de siguranță al acestor medicamente este foarte bun, sunt bine tolerate, dar sunt și 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 agresivității tumorii este obligatorie determinarea indexului de proliferare Ki-67 sau a indexului mitotic.

În cazuri selecționate sunt necesare colorații specifice pentru următorii hormoni: serotonină, gastrină, insulină, glucagon, VIP, etc sau imunohistochimia pentru receptori de somatostatin.

### **2. Imagistica**

Metodele imagistice tradiționale (radiografia toracică, ecografia abdominală, endoscopia digestivă superioară sau inferioară, TC torace, abdomen și pelvis, RMN abdomen și pelvis, echoendoscopia digestivă, bronhoscopia, scintigrafia osoasă cu tehneciu (dacă există simptomatologie specifică) pot evidenția 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 trăsori 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 diferențiate, anaplazice și a extinderii lor.

### **3. Criterii biochimice umorale**

În ciuda anumitor limitări, cromogranina A este în prezent cel mai util marker circulant pentru tumorile carcinoide și pancreatice și este crescut la 60% până la 100% din NET-uri. La pacienții cu TNE G3 cromogranina A plasmatică este adesea normală, dar enolaza specific neuronală (NSE) în plasmă poate fi modificată.

Pentru tumorile carcinoide de intestin subțire se recomandă măsurarea 5-HIAA, a serotoninei și a cromograninei A. Nivelurile crescute de serotonină, măsurată în urină ca 5 acid hidroxindolacetic (5HIAA) sunt corelate cu sindromul carcinoid și 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, obstrucție bronșică, cianoză cutanată, boala cardiacă carcinoidă)/manifestări legate de sindromul funcțional specific (gastrinom, vipom, somatostatinom, insulinom etc.)

2. Alte manifestări clinice (durere abdominală, obstrucție intestinală, sindrom Cushing, acromegalie etc.)

3. Asimptomatic

#### **Diagnosticul pozitiv de TNE se stabilește pe baza următoarelor criterii:**

1. Diagnostic histopatologic de TNE cu imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizina sau NSE sau CD 56, etc și indexul de proliferare Ki-67/mitotic certifică diagnosticul de TNE și permit o clasificare corelată cu răspunsul la terapie și cu prognosticul bolii. De asemenea, pot fi pozitivi receptori de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 pe examenul imunohistochimic la subtipuri selecționate de NET (Tumori neuroendocrine cu secreții hormonale specifice și NET G3).

2. Confirmare imagistică a tumorii primare și/sau a metastazelor (CT, RMN, echoendoscopia, scintigrafia tip Octreoscan sau PET-CT cu radiotrasori specifici.

3. Niveluri crescute de cromogranina A și/sau serotonină și/sau acid 5 hidroxiindolacetic (5-HIAA) cu semnificație clinică susțin diagnosticul de TNE funcțională.

De asemenea, nivelul crescut seric al hormonilor imunoreactivi specifici pancreatici, gastrici, medulosuprarenali, ai celulelor parafoliculare C tiroidiene sau paraneoplazici susțin diagnosticul în cazurile respective.

Există cauze de rezultate **fals pozitive** ale dozării de cromogranină A (medicamente: inhibitori de pompă protonică, antagoniști de receptori H2; insuficiență renală; HTA; insuficiență cardiacă; ciroză hepatică; hepatită cronică; pancreatită; gastrită atrofică cronică; sindrom de colon iritabil; artrită reumatoidă; BPOC; hipertiroidism; diferite adenocarcinoame etc.).

4. Tumorile neuroendocrine cu secreții hormonale specifice de tipul: insulinoamelor, gastrinoamelor, feocromocitoamelor, carcinoamelor medulare tiroidiene, etc. se diagnostichează prin teste specifice care evidențiază hormonul produs în exces în sânge (prin imunodozări) sau în țesutul tumoral (imunohistochimic).

#### **Metode terapeutice:**

1. Chirurgia radicală în boala locală/loco-regională sau citoreducțională în boala avansată/metastatică;

2. Tratamentul locoregional al metastazelor prin embolizarea sau chemoembolizarea arterei hepatice, ablație prin radiofrecvență (RFA), radioterapie internă selectivă (SIRT);

3. Tratamentul medical cu analogi de somatostatină (Octreotid, Lanreotid) ca terapie de primă linie în TNE G1 și G2, nemetastazate care au progresat sau cu metastaze care au progresat sau nu, funcționale sau nefuncționale.

TNE care au progresat sunt TNE cunoscute (rezecate curativ) la care la un bilanț imagistic de urmărire, se constată creșterea tumorii, apariția recidivei locoregionale sau a metastazelor.

**Nu există** încă nici o indicație 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 și cerebrale;

6. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină: Indiu-DTPA-Octreotid, Ytriu90-DOTATOC și Lutețiu177-DOTA-Octreotat;

7. Tratament medical imunologic cu Interferon.

#### **PROTOCOL DE TRATAMENT**

##### **I. Principii**

1. Rezecția chirurgicală radicală sau citoreducțională a tumorii primare și metastazelor este indicația primară, utilă în orice moment al evoluției bolii dacă se poate face.

2. Tratamentul chimioterapic este indicat pentru TNE slab diferențiate, anaplastice, dar și 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 și progresia tumorală.

Studiul PROMID a arătat reducerea volumului tumoral cu Octreotid 30 mg/28 zile în TNE G1 și G2, de anșă intestinală mijlocie care au progresat. Studiul Clarinet a arătat o creștere a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu NET pancreatice și 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 creștere a folosirii Lanreotidului autogel 120 mg/28

zile la pacienții incluși în studiul Clarinet care au continuat tratamentul în studiul Clarinet OLE ceea ce a dovedit că analogul de somatostatină are și efect antitumoral.

4. Radioterapia cu analogi radioactivi de somatostatină (PRRT) este disponibilă în prezent doar în centre europene de referință.

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 funcționale și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic, cu tumoră prezentă sau metastaze/resturi tumorale prezente postoperator;

2. Tumori neuroendocrine avansate, nefuncționale 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 și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul PROMID, RCP Octreotid LAR)

3. Tumori neuroendocrine G1 și un subset G2 (indice Ki-67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică, cu diagnostic histopatologic și imunohistochimie pozitivă pentru cromogranina A sau sinaptofizină sau NSE și obligatoriu index de proliferare Ki-67/mitotic (Studiul Clarinet).

4. Prezența elementelor clinice de sindrom carcinoid și unul dintre markerii serici crescuți (cromogranina A +/- serotonina serică +/- 5-HIAA urinar).

5. Tumoră neuroendocrină slab diferențiată, TNE G3 (inclusiv NET bronhopulmonar, nerezecabil sau metastazat - NCCN 2017 -), cu condiția să fie însoțită de elemente clinice de sindrom carcinoid și confirmate de un marker seric cu nivel crescut +/- prezența receptorilor de somatostatină SSTR 2 și SSTR 5 în masa tumorală

6. Tumori neuroendocrine diferențiate, funcționale, cu secreții hormonale specifice (gastrină, insulină, catecolamine, ACTH like, calcitonină etc.) care pe lângă tratamentul specific al acestor tumori (în funcție de hormonul secretat și imunohistochimia specifică) vor necesita și o corecție a unui sindrom clinic carcinoid asociat (cu serotonina serică crescută) sau care au receptori pentru somatostatină demonstrați 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 funcțional

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 concentrațiilor plasmatice ale markerilor hormonal



- stabilizarea/reducerea volumului tumoral, evaluat imagistic **justifică menținerea aceleiași doze.**

**În caz contrar se recomandă creșterea 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 creșterii progresive a dozei până la maxim 60 mg/28 zile (40 mg/28 zile; 50 mg/28 zile; 60 mg/28 zile).

- Pentru tratamentul pacienților cu simptome asociate tumorilor neuroendocrine funcționale gastroentero-pancreatice (RCP Octreotid LAR) doza inițială este 30 mg, i. m. la fiecare 28 zile.

**2. Lanreotid Autogel 120 mg** - soluție injectabilă s.c. profund în regiunea gluteală, cu eliberare prelungită, conține acetat de lanreotidă, asigurând injectarea s.c. profund a 120 mg Lanreotid. Doza inițială recomandată este de 120 mg s.c. profund la interval 28 de zile.

Ținând cont de variabilitatea sensibilității tumorilor la analogii de somatostatină, este recomandat să se înceapă tratamentul cu injecții test de analogi de somatostatină cu acțiune scurtă (Octreotid 100 µg x 3/zi subcutan), pentru a evalua calitatea răspunsului (simptome legate de tumora carcinoidă, secreții tumorale) și toleranță.

Doza inițială este de o injecție 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 și 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 eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

#### **V. Monitorizarea tratamentului**

Există obligativitatea înscrierii pacientului de către acest medic, în Registrul Național de Tumori Endocrine de la Institutul Național de Endocrinologie, abilitat de către Ministerul Sănătății, din momentul în care acesta va deveni funcțional.

Perioadele de timp la care se face monitorizarea de către medicul curant: endocrinolog/oncolog/gastroenterolog:

- după trei-șase luni de tratament cu un analog de somatostatină la doza recomandată
- dacă se menține controlul terapeutic, cel puțin stabil sau beneficiu clinic, cu preparatul și doza recomandată anterior, reevaluarea se face la fiecare 6 luni de tratament
- dacă preparatul și doza recomandată de medicul curant nu sunt eficiente la 3 luni, se poate recomanda creșterea dozei, dar nu peste doza maximă recomandată în protocol, cu reevaluare după alte 3 - 6 luni.

#### **VI. Criterii de întrerupere a terapiei**

- progresia bolii, evidențiată imagistic, pe doza maximă admisă (Octreotid LAR 60 mg/28 zile sau Somatuline autogel 120 mg/28 zile), dar în absența simptomatologiei clinice de sindrom carcinoid

- apariția reacțiilor adverse severe sau a contraindicațiilor
- lipsa de complianță la tratament și monitorizare
- decesul pacientului

**VII. PRESCRIPTORI:** medicii endocrinologi și/sau oncologi și/sau gastroenterologi."

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)**

**DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)**

**DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)**

**I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO - F3)**

**1. Criterii de includere**

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
- b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peg-interferon + Ribavirină - cu fibroză F0, F1 și F2, F3
- c) Pacienți cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase).
- d) Pacienți cu coinfecție VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește 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) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice
- f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și 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

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența fibrozei (F0) sau existența 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 detecție  $\geq 15$  UI/ml).  
Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.

d) Transaminazele serice (ALT, AST)

e) Hemograma

f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);

g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)

h) ecografie abdominală

---

\*) În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

\*) În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

### **3. Criterii de excludere/contraindicații**

a) Comorbiditățile extra-hepatice severe care implică o durată de viață limitată

b) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

### **4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-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):**

Pacienții naivi și experimentați

- **EPCLUSA** - 12 săptămâni

- **MAVIRET** - 8 săptămâni

\* La pacienții experimentați cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectuează 16 săptămâni

### **6. Monitorizarea tratamentului**

#### **În timpul tratamentului**

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs și 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 susținut (RVS-12):**

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

**b) Eșec terapeutic:**

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

**8. Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea, și CAS AOPSNAJ

**II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ - scor Child - Pugh A**

**1. Criterii de includere**

a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).

b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon + Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child - Pugh A).

Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase, cei care monitorizează și terapia antiretrovirală a pacienților cu infecție HIV).

c) Pacienții cu coinfecție VHC-VHB

Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește 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) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potențial curativ (rezeecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.

e) Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și 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

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența 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,imagic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

b) ARN-VHC (peste limita de detecție  $\geq 15$  UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)

c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și 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 depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului

j) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);

k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)

l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)

m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.

n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

o) Genotiparea (opțională) - poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată.**

---

\*) În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

\*) În cazul în care FIB-4 este în intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

### **3. Criterii de excludere/contraindicații**

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) Comorbiditățile extra-hepatice care implică o durată de viață limitată

c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

### **4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-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) Pacienții naivi

- **EPCLUSA** - 12 săptămâni

- **MAVIRET** - 8 săptămâni

\* Pentru EPCLUSA trebuie luată în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

b) Pacienții experimentați:

- **EPCLUSA** - 12 săptămâni

- **MAVIRET** - 12 săptămâni

\* Pacienții experimentați cu genotip 3 identificat trebuie tratați cu MAVIRET 16 săptămâni

\* Pentru EPCLUSA trebuie luată în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

## **6. Monitorizarea tratamentului**

### **În timpul tratamentului**

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar.

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12)** evaluare biochimică: ALT, AST și analizele pe baza cărora se calculează scorul Child (F4).

### **La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:**

Viremia cantitativă (**RVS-12**): ARN VHC

**Notă:** Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

## **7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului**

a) **Răspuns viral susținut (RVS-12):**

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) **Eșec terapeutic:**

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

## **8. Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea, și CAS AOPSNAJ

## **III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C**

**A. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) și pacienți 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 pacienții cu **scor Child C** se administrează inițial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.

\*\*) La pacienții cu contraindicație sau intoleranță la ribavirină tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectuează **24 săptămâni**

**Notă.** Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap II.

### **B. Pacienți cu infecție cronică VHC și afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) și cei hemodializați**

**B.1. Pacienți cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată și afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) și cei hemodializați**

- **Maviret** fără ajustarea dozei și posologiei prevazută la cap I pct. 4 și 5 și cap II pct. 4 și 5
- **Epclusa** fără ajustarea dozei și posologiei prevazută la cap I pct. 4 și 5 și cap II pct. 4 și 5, doar în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

**B.2. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) și afectare renală severă (eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) și cei hemodializați**

- **Epclusa** fără ajustarea dozei și posologiei prevazută la cap I pct. 4 și 5 și cap II pct. 4 și 5, Nota. La pacienții cu afectare renală severă (inclusiv hemodializa) care necesită administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **inițierea și monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, și după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situația o impune, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

### **C. Pacienți cu transplant hepatic**

- **Epclusa:**

- 1 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată - scor Child - Pugh A). Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3.
- 1 cp/zi + RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile 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 pacienții experimentați, cu genotip 3

**Notă.** Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 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. Pacienți 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 pacienții experimentați cu genotip 3.

**Notă.** Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 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. Pacienți reinfecți cu VHC**

Reinfecția cu VHC se definește ca reapariția ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).

Reinfecția este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:

- utilizatorii de droguri intravenoase,
- pacienții HIV pozitivi,
- persoanele care au contacte sexuale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special bărbații care au contacte sexuale cu alți bărbați)
- persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenții chirurgicale, intervenții dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),
- utilizarea aceluiași instrumentar pt diverse proceduri nonmedicale - (ex. piercing, tatuaje, manichiură),
- persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, polițiști etc.),
- persoane instituționalizate (ex. deținuți)

Având în vedere importanța profilaxiei reinfecției, medicii prescriptori vor informa pacienții de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecție, ca și asupra mijloacelor de prevenire a reinfecției în funcție de categoria de risc la care aceștia se încadrează, pacientul luând la cunoștință prin semnarea consimțământului informat.

Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecție VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS) au indicație de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicație pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durata tratament, monitorizare și criterii de evaluare a rezultatului medical).

### **CATEGORII DE PACIENȚI PEDIATRICI - COPII ȘI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 3 ȘI < 18 ANI CU INFECȚIE CU VHC ELIGIBILI**

1. Pentru pacienții pediatrici criteriile de includere, evaluarea pre-terapeutică, criteriile de excludere, contraindicațiile, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 1, 2, 3, 6 și 7 de la cap I

2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică

3. Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

### **Tratament, durata de administrare**

**1. Pacienți cu fibroză F0-F3 naivi și experimentați la tratamentul cu interferon și pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A naivi la tratamentul cu interferon**



- COMBINAȚII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**), **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani - doze conform tabelului

**Epclusa** (Combinația 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

- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **8 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani fără ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

## **2. Pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A experimentați la tratamentul cu interferon**

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**) 1 cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani - doze conform tabelului de la pct. 1

- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

## **3. Pacienți infectați VHC posttransplant hepatic,**

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**) 1 cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani - doze conform tabelului de la pct. 1

- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3 și **16 săptămâni** pentru genotip 3

Pentru pacienții infectați 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/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și CASAOPSNAJ.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR**

### **I. Definirea afecțiunii:**

Terapia imunomodulatoare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurențe și remisiuni;
- În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficiență au evidențiat 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 și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

Studiile și publicațiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este inițiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar și în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanată

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) și interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea dizabilității, permițând

dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implicit o calitate bună a vieții.

## **II. Criteriile de includere a pacienților 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 imunomodatoare 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 și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);

- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.

- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

## **III. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:**

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă<sup>1</sup>);
  - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodatoare indicate, infecție HIV.

- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice<sup>2</sup>);
  - sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - referințe mai jos);

- alăptarea (doar pentru unele imunomodatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).

- Imobilizare definitivă la pat (EDSS  $\geq$  8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodatoare în mod specific; în această din urmă situație 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 și stabilizarea efectelor acesteia.

- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniția 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.

<sup>1)</sup> În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

<sup>2)</sup> În situații speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menționate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii și alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (referințe mai jos).

Acest protocol terapeutic pentru România își însușește în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

- Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.

- Pentru femeile care își 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 și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

- Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

- se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;
- tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune 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 concepției.

#### **IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța 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 alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interșanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și 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 și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de boală și stadiul evolutiv și în funcție 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 alți glatiramoizi).

În situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza și la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec 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 evoluția clinică o impune)
- evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluția clinică o impune)
- evidența anuală a numărului de recăderi clinice
- examen IRM cerebral anual (cel puțin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicația)

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea, schimbarea sau întreruperea tratamentului administrat.

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

#### **V. Întreruperea temporară a tratamentului**

- În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - referințe mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

- Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție.

- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.
- Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:
  - Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
  - Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
  - Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
  - Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
  - Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
  - Reacții adverse severe.

În caz de eșec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator.

Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:

- sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;

- boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.

Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:

- pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub

medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin 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 național al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului național al bolilor neurologice - scleroza multiplă

## **CLASE DE MEDICAMENTE**

**INTERFERON BETA 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicații, doze și mod de administrare).

### **Indicații la inițierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

### **Doze și mod de administrare:**

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

La copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu ¼ flacon, primele 3 administrări, apoi ½ flacon, următoarele 3 administrări, ¾ flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon se la fiecare 2 zile.

## **INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară**

### **Indicații la inițierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);

Această formă se poate administra la copii cu Scleroză Multiplă de la vârsta de 12 ani

### **Doze și mod de administrare:**

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringă preumplută poate fi realizată prin inițierea tratamentului cu creșteri ale dozei cu ¼ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

**Observație:** prezintă uneori avantajul unei mai bune complianțe datorită frecvenței mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenție în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienții foarte tineri.

## **INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată**

### **Indicații la inițierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;

Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.

Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319162242/anx\\_162242\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319162242/anx_162242_ro.pdf)

**Doze și mod de administrare:**

44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.

La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, se va administra: săptăm 1 - 2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; săptăm 3 - 4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/săptămână.

La pacienții cu vârsta între 2 și 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartușe, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru această vârstă ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: săptăm 1 - 2 - 8 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; săptăm 3 - 4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/săptămână.

**GLATIRAMER ACETAT**

**Indicații la inițierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat.

Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani

([https://www.anm.ro/\\_/\\_RCP/RCP\\_12772\\_29.11.19.pdf](https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf))

**Doze și mod de administrare** (cu aceleași indicații indiferent de medicamentul utilizat, în funcție de preferință și toleranța 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/>)

**Observații:**

Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.

Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și 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 același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și 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**

**Indicații la inițierea terapiei:**

Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienții 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 și mod de administrare:**

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacțiile 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 distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.

La distanță 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 inițiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conține 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme și 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

**Contraindicații și precauții:**

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienții asociați.

Siguranța și eficiența Peginterferon - beta - 1a la populația cu vârste < 18 ani și > 65 de ani nu este cunoscută. Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență 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 reacții adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacțiile cutanate la locul injectării și sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralгии și 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 și RCP Peginterferon - beta - 1a)

Pentru a diminua riscul de apariție a reacțiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

Instruirea atentă a pacienților cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a

Încălzirea soluției de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare

Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariției eritemului la locul de injectare, se recomandă:

Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)

Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)

În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrate preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce privește sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.



Titrarea dozei la inițierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.

Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)

Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.

TSH - periodic

Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

### **TERIFLUNOMIDUM**

#### **Indicații la inițierea terapiei:**

Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;

se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atentă beneficiu-risc

#### **Doză și mod de administrare:**

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aurigmo-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aurigmo-epar-product-information_ro.pdf))

Copii și adolescenți cu greutatea > 40 kg: 14 mg o dată pe zi.

Copii și adolescenți cu greutatea ≤ 40 kg: 7 mg o dată pe zi.

Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.

Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

#### **Observații:**

Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază 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 precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire 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 număratoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor și simptomelor (ex. de infecții) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se folosește în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează 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 concentrațiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, și se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentrație plasmatică mai mică de 0,02 mg/l și momentul unei concepții planificate.

## **NATALIZUMAB**

### **Indicația terapeutică**

Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, sau

Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

### **Criterii de includere:**

Indicații la inițierea terapiei:

Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și 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 puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.

Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă).

Copii cu Scleroza Multiplă, ca medicație de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicație (doar atunci când forma de boala este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic și imagistic).

### **Doze și mod de administrare:**

300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

300 mg/doză, o administrare la 6 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

300 mg/doză sc. sub forma a 2 injecții de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injecție

Într-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflați în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrarul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu

dozele administrate în intervalele prelungite intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni

Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, Î 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).

2 seringi x 150 mg preumplute la 4 săptămâni, SC. Doza care se administrează este de 300 mg. Indicațiile, precauțiile și monitorizarea pacienților sunt superpozabile cu Natalizumab 300 mg administrare i.v. (vezi mai sus). A doua injecție s.c. trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecție; la o distanță mai mare de 3 cm de locul de administrare a primei injecții. Locurile de administrare ale injecției subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a brațului. Injecția nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de iritații, eritem, echimoze, infecții sau cicatrici.

Administrarea trebuie să fie efectuată într-un serviciu medical avizat, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor timpurii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării. Pacienții neexpuși anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor subcutanate și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent natalizumab și li s-au administrat deja cel puțin 6 doze, timpul de observație de 1 oră după administrarea injecției poate fi redus sau eliminat pentru injecțiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție 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/doză) o dată la 4 luni - în perfuzie iv (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare).

Asocierea cu alte TMB.

Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

### **Observații:**

Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;

Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial 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 și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă;
- infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;
- insuficiență hepatică;
- reacții 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 și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.

După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați 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 și prezența 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 pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.

Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată.

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și 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**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

#### **Indicații la inițierea terapiei:**

Pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice și/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală și cel puțin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

#### **Doze și mod de administrare:**

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și 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 inițiale de tratament și a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia inițială 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 pacienții cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

**Observații:**

Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înaintea administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienții aflați 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 există leucopenie se va aștepta 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 apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

**Siguranță:**

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.

- Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.

- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.

- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.

- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

**OCRELIZUMABUM**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicații terapeutice la inițierea terapiei**

1. Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează: 1) pacienți adulți cu scleroză

multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau 2) pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.

2. Tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

### **Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP) sau de reacțiile asociate cu injectarea (RAI).

### **Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei**

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvența și 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 premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

### **Premedicația pentru reacțiile asociale injectăiei (RAI) subcutanate**

Următoarele două medicamente se vor administra cu puțin timp înainte de fiecare injectăie cu ocrelizumabum, pentru a reduce riscul de reacții locale și sistemice asociate cu injectărea, reacții asociate injectării (RAI):

- dexametazonă oral, în doză de 20 mg (sau un echivalent, conform scalei de echivalența a produselor cortizonice)
- antihistaminic cu administrare orală (de exemplu, desloratadină sau un echivalent)

Poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu, paracetamol), cu scurt timp înainte de fiecare administrare.

### **1) Administrare prin perfuzie.**

#### **Doza inițială**

Doza inițială 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 șase luni după prima perfuzie cu doza inițială. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

### **Observații:**

#### Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții 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 și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au

fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).

- Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

La pacienții care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronșic, trebuie luate următoarele măsuri:

- întreruperea imediată și permanentă a perfuziei
- administrarea de tratament simptomatic
- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

După administrarea perfuziei:

- Pacienții tratați cu Ocrelizumab trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.
- Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

## **2) Administrare prin injecție subcutanată**

### **Doza inițială**

Doza recomandată este de 920 mg (23 ml); se administrează în priză unică atât doza inițială cât și dozele ulterioare (nu este necesară divizarea dozei inițiale sau a dozelor ulterioare în administrări separate).

### **Dozele ulterioare**

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure injecții subcutanate cu doză de 920 mg (23 ml), la interval de 6 luni. Trebuie menținut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

În cazul în care se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și nu se așteaptă până la următoarea doză planificată.

Ocrelizumabum 920 mg soluție injectabilă nu este destinat administrării pe cale intravenoasă și trebuie întotdeauna administrat prin injectare subcutanată, de către un cadru medical instruit. La 6 luni de la ultima doză administrată iv se poate administra prima doză de ocrelizumabum sc.

Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a fi siguri că pacientului i se administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată) pe calea de administrare corectă, conform prescrierii.

Pacienții pot începe tratamentul fie cu ocrelizumab administrat intravenos sau subcutanat și pacienții tratați în mod curent cu ocrelizumab pe cale intravenoasă pot continua tratamentul cu ocrelizumab intravenos sau pot trece la Ocrelizumabum 920 mg soluție injectabilă.

### **Observații:**

Ocrelizumabum soluție injectabilă trebuie întotdeauna administrat de către un cadru medical instruit, într-un centru medical acreditat pentru îngrijirea pacienților cu SM. La administrarea dozei inițiale se recomandă monitorizarea după injectare cu acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor, cum sunt reacțiile asociate injectării (RAI), timp de cel puțin o oră după injectare. În cazul dozelor ulterioare, necesitatea monitorizării pacientului după injectare sunt la latitudinea medicului curant.

### **Vaccinări:**

Se recomandă ca pacienții tratați cu Ocrelizumabum să fie vaccinați cu vaccinuri împotriva gripei sezoniere care conțin virusuri inactivate. (cu respectarea ghidului de vaccinare a pacienților cu SM publicat de EAN)

Medicii trebuie să evalueze statusul imunitar al pacienților, în cazul cărora se ia în considerare tratamentul cu Ocrelizumabum. Pacienții care necesită vaccinare trebuie să finalizeze imunizarea cu cel puțin 6 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Ocrelizumabum.

**Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Infecție activă curentă. Administrarea de Ocrelizumabum trebuie amânată la pacienții cu infecție activă, până la rezolvarea infecției
- Pacienți cu status imunocompromis sever. Înainte de administrare se recomandă verificarea statusului imunitar al pacientului, deoarece pacienții cu sistem imun sever compromis (de exemplu, cu limfopenie, neutropenie, hipogamaglobulinemie) nu trebuie tratați
- Malignități active cunoscute. La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni maligne și la pacienții care sunt monitorizați în mod activ pentru recurența unei afecțiuni maligne trebuie evaluat în mod individual raportul risc-beneficiu. Pacienții trebuie să efectueze testele standard pentru depistarea neoplasmului mamar, conform ghidurilor locale.
- Este contraindicată sarcina și alăptarea pe durata terapiei cu ocrelizumabum și 4 luni de la ultima administrare

**Atenționări:**

Reactivarea virusului hepatitic B (VHB) a fost raportată la pacienți tratați cu anticorpi anti-CD20. Testarea VHB trebuie efectuată la toți pacienții, conform ghidurilor locale, înainte de inițierea tratamentului.

Pacienții cu infecție activă cu VHB (de exemplu o infecție activă, confirmată prin rezultate pozitive ale AgHBs și anticorpilor anti-HB) nu trebuie tratați cu ocrelizumab.

Pacienții cu serologie pozitivă (de exemplu negativi pentru AgHBs și pozitivi pentru anticorpul central HB (anticorp anti HBcAb+), purtătorii de VHB (pozitivi pentru antigenul de suprafață, Ag HBs+) trebuie să fie consultați de specialiști hepatologi, înainte de începerea tratamentului și trebuie monitorizați, iar conduita terapeutică trebuie să fie în conformitate cu standardele medicale locale pentru prevenirea reactivării hepatitei B

**FINGOLIMODUM**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Condiționare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

**Indicație terapeutică:**

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă - remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

- Pacienți cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete și adecvate de tratament, cu cel puțin un tratament de modificare a bolii sau
- Pacienți cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluție rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an și 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creștere 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 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală  $\leq 40$  kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală  $> 40$  kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg și ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

**Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:**

Înainte administrării primei doze

- efectuarea unui EKG inițial 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 funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;

- efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții 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 și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;

- efectuarea unui EKG la sfârșitul 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, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeași urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

- zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;

- peste 7 zile în săptămânile 3 și 4 de tratament;

- peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menționate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienții copii și adolescenți care, crescând, depășesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg și 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 aceleiași urmăririi ca la inițierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reinițierii tratamentului):

- Prolungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;

- Prelunghiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:
  - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
  - când, după intervalul de 6 ore, au loc:
    - o frecvența cardiacă  $< 45$  bpm,  $< 55$  bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau  $< 60$  bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
    - o nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
    - o interval QTc  $\geq 500$  msec.

Monitorizarea funcției hepatice și criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatică: Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

- mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.

- de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:

- valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

#### **Contraindicații:**

- Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
- Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active cunoscute.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice 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 pacienții nu au stimulator cardiac.
- Pacienți cu interval inițial QTc  $> 500$  msec.
- Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficientă;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **DIMETHYL FUMARATE**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicație terapeutică:**

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

**Doza recomandată**

Doza inițială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreținere 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 aștepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

**Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici**

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

**Insuficiență renală și hepatică**

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

**Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.
- La pacienții tratați cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei ușoare (număr de limfocite  $\geq 0,8 \times 10^9/l$  și sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariția LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienții cu LMP suspectată sau confirmată.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite  $< 0,5 \times 10^9/l$ ).
- În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (număr de limfocite  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situația în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

**CLADRIBINĂ**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicație terapeutică**

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienților adulți 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 și 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 funcție de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabilește la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcție de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcție de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

| Interval de valori ale greutății | Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămână 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 și 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 |

Distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile

| Număr total de comprimate/săptămână | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4 | Ziua 5 |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|

|    |   |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|---|
| 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 aceeași 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 și să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeași regulă și numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungește cu două zile.

#### **Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului**

Numărul de limfocite trebuie să fie:

în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 1,  
cel puțin 800 celule/mm<sup>3</sup> înaintea inițierii 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. Distribuția dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### **Insuficiență renală**

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60 - 89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți.

##### **Insuficiență hepatică**

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Cu toate că importanța funcției hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absența datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

##### **Vârstnici**

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaște dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Se recomandă prudență dacă cladribina se utilizează la pacienți vârstnici, luându-se în considerare frecvența potențial mai mare a funcției hepatice sau renale reduse, bolile concomitente și alte tratamente medicamentoase.

#### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului
- Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită)

- Inițierea tratamentului cu cladribină la pacienții cu imunitate deprimată, incluzând pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
- Tumoare malignă activă
- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Sarcină și alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului în anii 1 și 2 și cel puțin 6 luni după ultima doză).

## **SIPONIMOD**

### **Indicație terapeutică:**

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creștere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurențelor-, cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

### **Doze și mod de administrare**

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 și implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreținere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9\*3\*3 (homoziгоți pentru genotipul CYP2C9\*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de inițiere, cât și în perioada de întreținere.

### **Inițierea tratamentului:**

Tratamentul trebuie inițiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 și 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineața, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9\*3\*3.

Schema de inițiere a tratamentului c u 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 întreținere**

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 1 mg pe zi la pacienții cu genotip CYP2C9\*2\*3 sau \*1\*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 2 mg pe zi la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9\*1\*1, CYP2C9\*1\*2, CYP2C9\*2\*2).

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de inițiere 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 întreținere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

### **Grupe speciale de pacienți**

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcția hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienților cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienți cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă NYHA clasa I și II).

Pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de inițierea terapiei și de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienții 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 instruește pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de inițierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție 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 inițierea tratamentului și, 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 precauție pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace:

- bradicardia sinusală (frecvență cardiacă < 55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

La acești pacienți, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei și la sfârșitul perioadei de observație. 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  $\geq$  500 msec, trebuie început un tratament adecvat și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcția hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienți selectați), cardiologică (pacienți selectați). Se vor monitoriza atent toți pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) și alte infecții oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite  $< 0,2 \times 10^9/l$  trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat  $< 0,2 \times 10^9/l$  la un pacient cărui i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de  $0,6 \times 10^9/l$ , 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 precauție din cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depășesc 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.

#### Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienți
- Sindrom imunodeficiar.
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Neoplazii active.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
- Pacienți care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
- Pacienți 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 aceștia nu au stimulator cardiac.
- Pacienți homozigoți pentru genotipul CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial 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 înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea 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. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activității intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod și 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 pacienților 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 și, prin urmare, trebuie procedat cu precauție timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

#### **Vaccinarea:**

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficiente."

#### **OFATUMUMAB**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

#### **Indicația terapeutică:**

Tratamentul cu ofatumumab este indicat pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

#### **Criterii de includere în tratament:**

- pacienți adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

#### **Criterii de excludere:**

- Scor EDSS  $\geq 7$
- Prezența oricăreia dintre contraindicațiile prezentate în secțiunea IV.

#### **Tratament**

Doze: Doza recomandată de ofatumumab este de 20 mg, administrată prin injectare subcutanată, după cum urmează: doză inițială în săptămânile 0, 1 și 2, urmată de doză de întreținere lunară, începând cu săptămâna 4 ( Tabel 1).

Tabel 1. Modul de administrare al injecției 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 injecție |
| Săptămâna 4                            | 20 mg                              |

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Ulterior, în fiecare lună | 20 mg |
|---------------------------|-------|

Mod de administrare: Injectare subcutanată. Locurile obișnuite pentru administrarea injecțiilor subcutanate sunt abdomenul, coapsele și partea superioară a brațului. Se recomandă evitarea tegumentelor cu cicatrici, nevi pigmentari, sau cu alte tipuri de leziuni. Prima administrare a tratamentului cu ofatumumab trebuie realizată sub îndrumarea și monitorizarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Perioada de tratament: Ofatumumab este destinat tratamentului pe termen lung.

#### **Ajustarea dozelor/Grupe speciale de pacienți:**

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu SM cu vârsta de peste 55 ani. Pe baza datelor limitate disponibile, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu vârsta de peste 55 ani.

Nu se anticipează ca pacienții cu insuficiență renală sau hepatică să necesite o ajustare a dozei.

Doză(e) omisă(e): Dacă o injecție este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, fără a aștepta momentul următoarei doze programate. Dozele ulterioare trebuie administrate la intervalele de timp recomandate (30 zile).

#### **Contraindicații:**

- Hipersensibilitate cunoscută (ex: anafilaxie, angioedem) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.

- Infecție activă cu virusul hepatitic B (VHB)
- Infecții active severe, până la rezolvarea acestora
- Neoplazie activă cunoscută
- Status imunocompromis sever
- Diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP)

#### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Evaluarea pacienților anterior inițierii terapiei cu ofatumumab:

- Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Acesta trebuie să presupună testarea antigenului de suprafață al VHB (AgHBs), a anticorpilor antiHBc și a anticorpilor anti-HBs. Absența unei imunități împotriva VHB impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare.

Anterior inițierii terapiei cu ofatumumab se recomandă screening pentru o infecție latentă cu Mycobacterium tuberculosis prin test QuantiFERON Gold Plus. În cazul unui test pozitiv pacientul va fi evaluat de către medic specialist pneumolog sau de boli infecțioase pentru stabilirea oportunității chimioprofilaxiei.

- Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu virusul varicelo-zosterian (VZV), ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VZV. Aceasta trebuie să presupună testarea IgM și IgG pentru VZV. Absența unei imunități împotriva VZV impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu ofatumumab, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Anterior inițierii tratamentului cu ofatumumab se recomandă recoltarea unei hemoleucograme complete și excluderea unei posibile infecții sistemice active.

Reacții asociate administrării injecției. Reacțiile asociate administrării injecției pot fi sistemice și locale:

a) Reacții sistemice asociate administrării injecției Reacțiile adverse sistemice asociate administrării tratamentului cu ofatumumab ar putea apărea în decurs de 24 ore de la injectare și, cu precădere, după prima injecție. Simptomele cel mai frecvent observate în studiile clinice includ febră, cefalee, mialgie, frisoane și fatigabilitate. Severitatea acestora a fost predominant (99.8%) ușoară până la moderată. Alte reacții sistemice asociate administrării injecției, raportate după punerea pe piață, au inclus erupții cutanate tranzitorii, urticarie, dispnee și angioedem și cazuri rare care au fost raportate ca anafilaxie.

Unele simptome ale reacțiilor sistemice asociate administrării injecției pot să nu se distingă clinic de reacțiile acute de hipersensibilitate de tip 1 (mediate de IgE). Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută mediata de IgE la ofatumumab nu trebuie tratați cu ofatumumab.

Dacă apar, pentru reacțiile sistemice asociate administrării injecției se poate administra tratament simptomatic. În studiile clinice a fost observat numai un beneficiu limitat al administrării prealabile a tratamentului cu corticosteroizi, așadar, nu este necesar tratament prealabil cu corticosteroizi.

b) Reacții locale asociate administrării injecției

Reacțiile locale asociate administrării injecției, observate în studiile clinice, au inclus eritem, edem, prurit și durere la locul de injectare.

### **Infecții**

Tratamentul cu ofatumumab poate prezenta risc crescut de infecții. Se recomandă evaluarea imunității pacientului înainte de începerea terapiei.

Administrarea trebuie întârziată la pacienții cu o infecție activă până la rezolvarea acesteia.

Ofatumumab nu trebuie administrat la pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, neutropenie sau limfopenie semnificative).

Dacă diagnosticul de LEMP este suspectat, tratamentul cu ofatumumab trebuie oprit până la excluderea acestuia.

Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB.

Pacienții cu infecție activă cu VHB nu trebuie tratați cu ofatumumab. Pacienții cu rezultate serologice pozitive pentru o infecție anterioară cu VHB (AgHBs negativ și AC anti-HBc pozitiv) trebuie să consulte un medic specialist în afecțiunile hepatice înainte de începerea tratamentului.

În cazul pacienților care prezintă infecții recurente/oportuniste se recomandă dozarea imunoglobulinelor serice. Prezența hipogamaglobulinemiei trebuie să ducă la evaluarea posibilității de administrare a imunoglobulinelor IV.

### **Tratamentul pacienților sever imunocompromiși**

Pacienții sever imunocompromiși nu trebuie tratați până când tulburările imunitare nu sunt controlate.

Nu se recomandă utilizarea altor imunosupresoare concomitent cu ofatumumab, cu excepția 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 și modul de acțiune a acestor medicamente, date fiind efectele imunosupresoare suplimentare posibile.

### **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 și, 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 și după întreruperea definitivă a acestuia, până la refacerea numărului de limfocite B. Tratamentul cu ofatumumab poate afecta eficacitatea vaccinurilor inactivate.

### **Sarcina și alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul și timp de 6 luni după ultima administrare a tratamentului cu ofatumumab.

Tratamentul cu ofatumumab trebuie evitat în timpul sarcinii dacă posibilul beneficiu nu depășește posibilul risc pentru făt.

Folosirea tratamentului cu ofatumumab nu a fost studiată pentru pacientele care alăptau. În consecință, nu se cunoaște dacă ofatumumab este eliminat în laptele uman și astfel, nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în această perioadă scurtă de timp.

### **Monitorizarea tratamentului**

Pacienții aflați în tratament cu ofatumumab trebuie evaluați cel puțin de două ori pe an prin: 1) examinare clinică și calcularea scorului EDSS, și analize de sânge: hemoleucogramă, TGO, TGP, GGT. 2) examen IRM cerebral conform indicațiilor generale de monitorizare din cadrul protocolului de scleroză multiplă

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Scor EDSS  $\geq 7$

### **OZANIMOD**

**Observație:** Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Ozanimod este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

### **Criterii de includere în tratament:**

Pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu ozanimod pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior ozanimod, din surse de finanțare diferite de Programul Național de boli neurologice-scleroza multiplă și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

### **Tratament**

Doza recomandată și mod de administrare

Doza recomandată de ozanimod este de 0,92 mg administrată oral cu sau fără alimente o dată pe zi.

Schema de creștere treptată a dozei inițiale de ozanimod

din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie și este indicată în tabelul de mai jos. După perioada de 7 zile de creștere 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 și ulterior | 0.92 mg o dată pe zi |

### **Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului:**

Este recomandat a se urma aceeași schemă de creștere 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 și 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 menționat mai sus, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform planificării.

### **Grupe speciale de pacienți**

Pentru pacienții cu scleroză multiplă recurent remisivă (SMRR) cu vârsta > 55 ani datele disponibile sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta peste 55 ani. Se recomandă precauție la pacienții cu SMRR cu vârsta peste 55 ani, având în vedere datele disponibile limitate și potențialul unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse la acest grup de vârstă, în special în cazul tratamentului pe termen lung.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A și B). Nu este recomandată administrarea ozanimod la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Siguranța și eficacitatea administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Imunodepresie
- Pacienți cu antecedente, în ultimele 6 luni, de infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, insuficiență cardiacă decompensată cu necesitatea spitalizării sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV NYHA.
- Pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular tip II, grad doi sau bloc atrioventricular de gradul trei sau boală de nod sinusal, în afara situației în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcțional.
- Infecții severe active, infecții cronice active, cum sunt hepatita și tuberculoza.
- Neoplasme maligne active.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

- Bradiaritmie
- Inițierea tratamentului cu ozanimod poate cauza scăderi tranzitorii ale frecvenței cardiace și prin urmare, trebuie urmată schema de creștere treptată a dozei inițiale, pentru atingerea dozei de întreținere (0,92 mg) în Ziua 8. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod, tuturor pacienților li se va efectua o electrocardiogramă pentru a se decela prezența oricăror afecțiuni cardiace preexistente. La pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, se recomandă monitorizarea după administrarea primei doze, conform instrucțiunilor din RCP-ul ozanimod.

Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (de exemplu diltiazem sau verapamil), din cauza efectelor potențial cumulative asupra scăderii frecvenței cardiace. Tratamentul cu betablocante și blocante ale canalelor de calciu poate fi inițiat la pacienții la care se administrează doze stabile de ozanimod. Administrarea concomitentă de ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant în asociere cu un blocant al canalelor de calciu nu a fost studiată.

Următoarele categorii de pacienți necesită evaluare cardiologică înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod pentru a se decide dacă tratamentul cu ozanimod poate fi inițiat în siguranță și pentru a se stabili strategia optimă de monitorizare după administrarea primei doze și 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 alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, pacienți aflați sub tratament cu alte medicamente/diferite de betablocante/blocante ale canalelor de calciu, care pot potența bradicardia. Nu a fost studiată administrarea ozanimod la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

#### **Funcția hepatică**

Pot apărea creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor la pacienții cărora li se administrează ozanimod. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod vor fi avute în vedere valorile recente (din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și ale bilirubinei. În absența simptomelor clinice, valorile transaminazelor și ale bilirubinei trebuie monitorizate în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și periodic ulterior. Dacă se constată valori ale transaminazelor de peste 5 ori limita superioară a normalului, tratamentul cu ozanimod trebuie întrerupt și va fi reînceput numai după normalizarea valorilor transaminazelor. Pacienții cu afectare hepatică preexistentă pot prezenta un risc crescut de creștere a valorilor enzimelor hepatice în timpul administrării ozanimod.

#### **Efecte imunosupresoare**

Administrarea de ozanimod poate crește riscul de apariție a infecțiilor, incluzând infecții oportuniste, și poate crește riscul de dezvoltare a neoplasmelor maligne, inclusiv cele cutanate. Pacienții cu afecțiuni concomitente sau cu factori de risc cunoscuți, cum este terapia imunosupresoare administrată anterior, necesită monitorizare atentă.

#### **Infecții**

Ozanimod cauzează o reducere medie a numărului de limfocite în sângele periferic până la aproximativ 45% din valorile inițiale, ca urmare a retenției reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide. Prin urmare, ozanimod poate crește susceptibilitatea față de infecții. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod trebuie analizată o hemoleucogramă (HLC) recentă (respectiv din ultimele 6 luni sau după oprirea terapiei imunomodulatoare anterioare), care va include și numărul limfocitelor.

Se recomandă de asemenea evaluări periodice ale HLC în timpul tratamentului. Dacă se confirmă numărul absolut de limfocite  $< 0,2 \times 10^9/l$ , terapia cu ozanimod va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori  $> 0,5 \times 10^9/l$ , moment în care poate fi luată în considerare reinițierea tratamentului cu ozanimod. Inițierea administrării ozanimod la pacienții cu orice infecție activă trebuie amânată până la momentul remiterii infecției. Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă pe parcursul tratamentului cu ozanimod, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

#### **Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)**

LMP a fost raportată la pacienți tratați 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 existența acestor simptome, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

#### **Imunizări**

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea și siguranța imunizărilor la pacienții cărora li se administrează ozanimod. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul

tratamentului cu ozanimod și timp de 3 luni după întreruperea administrării. Dacă imunizarea cu vaccinuri vii atenuate este necesară, acestea trebuie administrate cu cel puțin 1 lună înainte inițierii tratamentului cu ozanimod. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod se recomandă imunizarea împotriva virusului varicelo-zosterian (VVZ) a pacienților fără imunitate documentată față de VVZ.

### **Neoplasme cutanate**

Deoarece există un posibil risc de dezvoltare de tumori maligne cutanate, pacienții cărora li se administrează ozanimod trebuie avertizați privind expunerea la lumina soarelui, fără protecție. Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze fototerapie concomitentă cu radiație UV-B sau fotochimioterapie-PUVA.

### **Edem macular**

Apariția edemului macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost observată pe parcursul terapiei cu ozanimod la pacienții cu factori de risc preexistenți sau comorbidități. Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat, uveită sau cu antecedente de retinopatie să fie evaluați oftalmologic înainte inițierii tratamentului cu ozanimod și să le fie efectuate controale periodice pe parcursul tratamentului.

Pacienții ce prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați și, dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

### **Alte precauții**

Dacă se suspectează apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Ozanimod trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică.

### **Femeile aflate la vârstă fertilă**

Din cauza riscului asupra fătului, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Înaintea inițierii tratamentului, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie informate cu privire la acest risc asupra fătului, trebuie să aibă un test de sarcină negativ și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după încetarea tratamentului.

### **Sarcina și alăptarea**

Datele provenite din utilizarea ozanimod la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv avort fetal și anomalii fetale. În consecință, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii iar administrarea trebuie încetată cu 3 luni înainte planificării unei sarcini.

Ozanimod/metaboliții acestuia se excretă în lapte la animalele tratate în timpul lactației. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la ozanimod/metaboliți pentru sugari, femeile cărora li se administrează ozanimod nu trebuie să alăpteze.

Revenirea activității bolii în SM (efect rebound) după oprirea tratamentului cu ozanimod

Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbarii severe a bolii după oprirea tratamentului cu ozanimod.

Pacienții trebuie monitorizați privind semnele relevante ale unei posibile exacerbari severe sau revenire a activității înalte a bolii la oprirea administrării ozanimod și trebuie instituit tratamentul adecvat, după caz.

## **Anexa Nr. 1**

Alemtuzumab - criterii de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

| Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Calendar |                        |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------|------------------------|
|                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Inițial  | Cu 6 săptămâni înainte | Cu 2 săptămâni înainte |
| Teste de screening recomandate:                                                             | <p>Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.</p> <p>Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC).</p> <p>Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC.</p> <p>Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului.</p> | X        |                        |                        |
| Hemoleucograma completă cu formula leucocitară                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | X        |                        |                        |
| Valorile creatininei serice                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | X        |                        |                        |
| Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | X        |                        |                        |
| Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | X        |                        |                        |
| Vaccinări:                                                                                  | <p>Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale.</p> <p>Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          | X                      |                        |
| Regimul alimentar:                                                                          | Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și 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 reacții asociate cu administrarea perfuziei | Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre | X                | X                | X                |                           |                            |



|                                                           |                                                                                                                                                                                                                                     |   |   |   |   |  |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|--|
|                                                           | primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).                                                                                                                              |   |   |   |   |  |
|                                                           | De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/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 și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.                                        | X | X | X | X |  |
| Sarcină și contracepție                                   | Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și 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 potențial justifică riscul posibil pentru făt.                                                                  | X |   |   |   |  |
| Regimul alimentar                                         | Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului. | X |   |   |   |  |

| Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab |       |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|
|                                                                                                                                                     | Lunar | Trimestrial |
| Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:                                                                                | x     |             |
| Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:                                                                      | x     |             |
| Teste ale funcției tiroidiene:                                                                                                                      |       | x           |

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS  
ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM\*\*1,  
ANIFROLUMABUM\*\*1**

## **I. INTRODUCERE**

**I.1. Definiția afecțiunii.** Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele și țesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranței la "self" și producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari și anticorpii antifosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare și tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacțiunea dintre factorii de mediu (radiațiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu factorii hormonal (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului și metaboliților intermediari) și factorii imunologici (creșterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficiența înăscută sau dobândită a unor fracțiuni 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) și clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea și supraviețuirea limfocitelor B, autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare și tisulare caracteristice bolii.

**I.2. Prognostic terapeutic.** Tratamentul în LES a contribuit la o creștere importantă a ratei de supraviețuire a pacienților cu această suferință și, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absența tratamentului, majoritatea pacienților decedau din cauza activității bolii, actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecții sau neoplazii. Totuși, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienților cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare față de populația generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienți, pe când o proporție crescută de pacienți (55 - 70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistența activității bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă și 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 creșterea morbidității și mortalității, dar și în productivitate scăzută, alterarea calității vieții și costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienții cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenței puseelor de activitate a bolii și pentru a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ și insuficiențe pluriviscerale.

**I.3. Diagnosticul LES.** Medicul de specialitate stabilește diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească și criteriile de clasificare EULAR/ACR din 2019 prezentate în Tabelul 1, cu definițiile aferente din Tabelul 2.

Tabel 1. Criterii de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

| Criteriu inițial                                     |
|------------------------------------------------------|
| Anticorpi antinucleari pozitivi (ANA) în antecedente |
| ↓                                                    |

ANA absent exclude diagnostic de LES. ANA prezent implică evaluarea criteriilor adiționale de mai jos.



| Criterii adiționale:                                                                                                                 |  |         |                                       |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------|---------------------------------------|---------|
| Prezența unui criteriu cel puțin o singură dată este suficientă.                                                                     |  |         |                                       |         |
| Clasificarea LES necesită cel puțin 1 criteriu clinic și ≥ 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 și criterii                                                                                                           |  | Punctaj | Domeniu imunologic și criterii        | Punctaj |
| <b>Constituțional</b>                                                                                                                |  | 2       | <b>Anticorpi antifosfolipidici</b>    |         |
| Febră                                                                                                                                |  |         | Anticorpi anti-cardiolipină SAU       |         |
|                                                                                                                                      |  |         | Anticorpi anti-β2 glicoproteină I SAU |         |
|                                                                                                                                      |  |         | Anticoagulant lupic                   | 2       |
| <b>Hematologic</b>                                                                                                                   |  |         | <b>Complement</b>                     |         |
| Leucopenie                                                                                                                           |  | 3       | C3 sau C4 scăzut                      | 3       |
| Trombocitopenie                                                                                                                      |  | 4       | C3 și C4 scăzut                       | 4       |
| Anemie hemolitică                                                                                                                    |  | 4       |                                       |         |
| <b>Neuro-psihiatric</b>                                                                                                              |  |         | <b>Anticorpi specifici LES</b>        |         |
| Delir                                                                                                                                |  | 2       | Anticorpi anti-ADNdc SAU              | 6       |
| Psihoză                                                                                                                              |  | 3       | Anticorpi anti-Smith                  |         |
| Crize epileptice                                                                                                                     |  | 5       |                                       |         |
| <b>Muco-cutanat</b>                                                                                                                  |  |         |                                       |         |
| Alopecia necicatrizantă                                                                                                              |  | 2       |                                       |         |
| Ulcere orale                                                                                                                         |  | 2       |                                       |         |
| Lupus cutanat subacut SAU discoid                                                                                                    |  | 4       |                                       |         |
| Lupus cutanat acut                                                                                                                   |  | 6       |                                       |         |
| <b>Seroase</b>                                                                                                                       |  |         |                                       |         |
| Efuziune pleurală sau pericardică                                                                                                    |  | 5       |                                       |         |
| Pericardită acută                                                                                                                    |  | 6       |                                       |         |
| <b>Musculo-scheletal</b>                                                                                                             |  |         |                                       |         |
| Afectare articulară                                                                                                                  |  | 6       |                                       |         |
| <b>Renal</b>                                                                                                                         |  |         |                                       |         |
| 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  $\geq 10$ , dacă criteriul inițial este îndeplinit.**

Tabel 2. Definiția criteriilor de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

| Criteriu                     | Definiție                                            |
|------------------------------|------------------------------------------------------|
| Anticorpi antinucleari (ANA) | Pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului |
| Febră                        | $>38,3^{\circ}$ Celsius                              |
| Leucopenie                   | $< 4\ 000/\text{mm}^3$                               |

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombocitopenie                                        | < 100 000/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Anemie hemolitică                                      | Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut și test Coombs pozitiv (antiglobulină directă)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Delir                                                  | Caracterizat prin (1) modificarea conștienței sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, și (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la < 2 zile, și (3) fluctuația simptomelor pe parcursul zilei, și (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziției, sau a afectului (de exemplu neliniște, inversarea ciclului somn/ veghe)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Psihoză                                                | Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale și/ sau halucinații fără conștientizare și (2) absența delirului                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Criză epileptică                                       | Convulsii primare generalizate sau convulsii parțiale/ 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*): erupție cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită.<br>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.<br>Modificările sunt prezente la biopsie.<br>Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică.<br>Lupus discoid: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular și/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină și îngroșarea 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.<br>Lupus cutanat acut: dermatită de interfață 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 puțin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuțită, se agravează la inspirație, ameliorată în poziția 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 puțin 2 articulații caracterizate clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular SAU (2) artralгии în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 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, | Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hiper celularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| clasificarea ISN/RPS 2003                                                          | depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică . Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescență sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică.<br>Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica și prin imunofluorescență 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.<br>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 activității bolii, criterii de includere/excludere și schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab, anifrolumab.

**II.1. Tratamentul LES.** Tratamentul pacienților cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii și astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicității medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcție de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinței, de prezența leziunilor de organ, de asocierea comorbidităților și complicațiilor legate de boală și de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale și terapii medicamentoase. Pentru pacienții pediatrici cu LES diagnosticul și evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele și schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienți; interpretarea testelor de laborator va ține cont de valorile normale ajustate funcție de vârstă.

### II.1.1. Măsuri generale:

- evitarea expunerii la radiații ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecție solară de peste 30;
- evitarea creșterii fotosensibilității prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetraciline, chinolone);
- dietă echilibrată cu restricții adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglucidică etc.);
- prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ținta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ținta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunțarea 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 renunțarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonați când doza de glucocorticoizi depășește 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;

- prevenirea infecțiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienții cu vegetații, profilaxia infecției cu *Pneumocystis jirovecii* la pacienții în tratament cu ciclofosamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;

- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală și antihepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) și vaccinare antipneumococică (pacienții cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcțional și deficitului de complement); este contraindicată la acești pacienți 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 concepție;

- prevenirea progresiei către insuficiență renală a pacienților cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanților 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 și în reducerea inflamației. Se administrează de obicei oral, în formele ușoare și moderate, în doză zilnică  $\leq 20$  mg, cu reducere graduală. În formele severe se poate utiliza și pulsterapia intravenoasă cu metilprednisolon, de obicei 1 g/zi timp de 3 zile consecutive. După controlul activității bolii, dozele orale se scad progresiv, cu aproximativ 10% din doza săptămânală, astfel dozele medii-mari se recomandă să fie scăzute după cel puțin 4 - 6 săptămâni. Deși dezideratul ar trebui să fie reprezentat de renunțarea completă la glucocorticoizi, acest lucru nu este întotdeauna posibil. În acest caz, doza zilnică maximă recomandată de întreținere este de  $\leq 5$  mg/ zi. Administrarea pe termen lung implică riscul de a asocia noi comorbidități: osteoporoză, hipertensiune arterială, dislipidemie, ateroscleroză, cataractă, glaucom. O atenție particulară trebuie acordată riscului de reacții adverse după corticoterapie la pacienții cu LES pediatric, inclusiv în perspectiva afectării ireversibile a procesului de creștere, astfel încât vor fi în mod sistematic recomandate dozele și duratele de tratament cele mai mici posibil.

- **imunomodulatorii:**

- **antimalaricele de sinteză** sunt utilizate în LES de peste 50 ani, fiind indicate pentru afectarea de tip cutanat, articular, serozitic sau pentru controlul fatigabilității și al manifestărilor constituționale, iar în momentul de față reprezintă terapia standard utilizată pentru scăderea riscului de reactivare a bolii. De asemenea, antimalaricele de sinteză reduc riscul de apariție a diabetului zaharat, au efecte antiagregante plachetare, hipolipemiante, ameliorează simptomatologia de tip sicca, permit reducerea dozelor de glucocorticoizi, limitează acumularea de leziuni ireversibile și cresc supraviețuirea. Cel mai utilizat preparat este **hidroxiclorochina** în doză de 200 - 400 mg/zi (5 - 7 mg/kg corp) oral. Pentru pacienții pediatrici cu LES doza nu va depăși 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, intoleranța digestivă ș.a. (conform rezumatului caracteristicilor produsului).

- **dapsona** (utilizată doar la adulți) 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, permițând reducerea activității puseului de boală cu reducerea

indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau corticorezistente.

- **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 depăși dozele recomandate la adulți). Primul protocol cu ciclofosfamidă intravenos, așa numitul protocol NIH ("National Institute of Health"), cuprinde 6 pulsuri lunare de ciclofosfamidă ( $750 \text{ mg/m}^2$  suprafață corporală, în cazurile de LES pediatric se începe cu  $500 \text{ mg/m}^2$  suprafață corporală, cu posibila creștere funcție de toleranță), 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.). Incidența crescută de efecte adverse produse de ciclofosfamida administrată pe termen lung, în special toxicitatea ovariană și 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 menținerea remisiunii cu azatioprină (2 mg/kg corp/zi) oral. Toxicitatea pe termen scurt a ciclofosfamidei este dominată de riscul de infecții, greață și vărsături, cistită hemoragică, leucopenie și toxicitate hepatică. Administrarea de medicamente antiemetice înaintea pulsurilor de ciclofosfamidă pot reduce greața și voma. Administrarea de MESNA (2-mercaptoethan sodium sulfonate) în asocieră cu hidratarea reduce incidența cistitei hemoragice. Pacienții tratați cu ciclofosfamidă oral trebuie să fie sfătuiți să se hidrateze corespunzător (1500 - 2000 mL/24 de ore). Riscul crescut de infecții asociat ciclofosfamidei nu este influențat de calea de administrare. Pacienții trebuie testați de tuberculoză, hepatite virale B și C, citomegalovirus. Toxicitatea pe termen lung este reprezentată de toxicitatea gonadală și riscul de cancer. Sunt disponibile puține date referitor la păstrarea funcției ovariene, dar administrarea unei doze cumulative de 8 g de ciclofosfamidă implică administrarea de preparate de tip agoniști de GnRH ("gonadotropin-releasing hormone"). O relație pozitivă între doza cumulativă de ciclofosfamidă și neoplazia de col uterin intra-epitelială a fost raportată la pacienții cu LES. Alte efectele secundare de care trebuie să se țină seama sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): constituționale (slăbiciune, iritabilitate, pierdere ponderală); gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături, diaree, dureri abdominale); dermatologice (alopecie, modificări unghiale); hematologice (leucopenie, anemie aplastică); genitourinare (cistita hemoragică, fibroză a vezicii urinare, insuficiență gonadală); neoplazii (carcinom de vezică, de cervix, carcinom vulvar); cardio-pulmonare (fibroză pulmonară, necroză miocardică); metabolice (secreție inadecvată de hormon antidiurectic).

- **azatioprina** este folosită ca primă intenție 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 crește progresiv (cu 25 - 50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranța digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.

- **micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție 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  $600 \text{ mg/m}^2$  de două ori pe zi oral (maxim 1.5 g/zi). Dintre efectele

secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.

- **ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5 - 5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depăși dozele recomandate la adulți. Efectul imunosupresor se instalează după 2 - 3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și 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 ușoare de boală, mai ales cu afectare articulară, doza fiind de 10 - 20 mg/săptămână sau în cazurile de LES pediatric 10 - 15 mg/m<sup>2</sup>/săptămână, (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **leflunomida** (utilizată doar la adulți) în doza uzuală de 10 - 20 mg/zi are aceleași indicații cu metotrexatul, deși există foarte puține studii efectuate (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului pentru efectele adverse).

- **tratamentul simptomatic:**

- **antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)** sunt indicate în formele ușoare, ce nu pun în pericol viața pacientului, așa cum se întâmplă în afectarea de tip musculoscheletal, a sindromului febril sau a formelor ușoare de serozită. Din punct de vedere al riscului cardiovascular, naproxenul pare cel mai indicat. În ceea ce privește alte clase de AINS, merită menționat faptul că ibuprofenul poate induce meningită aseptică, piroxicamul crește 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 interstițială, sindrom nefrotic, necroză tubulară acută) ce fac dificilă diferențierea de patologia legată de activitatea bolii (a se vedea rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

- în funcție 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 direcționat împotriva formei solubile a sBLyS ("soluble B lymphocyte stimulator"), inhibând legarea acestuia de receptori de pe suprafața limfocitului B, cu alterarea funcției și supraviețuirii limfocitului B, cu rol major în patogeniza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienții adulți sau copii în vârstă de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.

- **Anifrolumab (DCI: Anifrolumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman de tip imunoglobulină G1 îndreptat împotriva subunității 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), ce determină inhibarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I și, de asemenea, internalizarea IFNAR1. Anifrolumab reglează dezechilibrul dintre imunitatea adaptivă și cea înăscută prezentă în LES prin blocarea diferențierii plasmocitelor și normalizarea subseturilor de celule T periferice. Anifrolumab este indicat ca terapie asociată în tratamentul pacienților adulți cu LES activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de anticorpi, în ciuda utilizării tratamentului standard.

## II.2. Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab sau anifrolumab și se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI ("Safety of Estrogens în Lupus National Assessment - 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 SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu și variază între 0 - 105, cu următoarea semnificație:

- 0: remisiune completă;
- 1 - 5: activitate ușoară;
- 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 Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index") prezentat în Tabelul 4. Acest indice necesită și evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activității bolii, medicul de specialitate utilizează PGA ("Physician Global Assessment"), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absența bolii; 1 reprezintă boală cu activitate ușoară; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

**Figura 1.** Evaluarea activității bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:

|         |        |          |        |
|---------|--------|----------|--------|
| 0       | 1      | 2        | 3      |
| absentă | ușoară | moderată | severă |

Instrucțiuni: în funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurați de la 0 până la marcăjul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4.

**Tabel 3.** Indexul de activitate SELENA-SLEDAI pentru LES

|                          | definiție                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | scor |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| crize epileptice         | debut recent (în ultimele 10 zile). Se exclud boli metabolice, infecții, medicamente, crize epileptice cauzate de leziuni nervoase ireversibile anterioare.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8    |
| psihoză                  | afectarea capacității de a funcționa în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepția realității. Include: halucinații, incoerență, asociații marcat imprecise, conținut sărăcit al gândirii, gândire marcat illogică, comportament bizar, catatonie sau dezorganizat. Se exclud uremia și medicamentele.                                                                                                                                                                                      | 8    |
| sindrom organic cerebral | funcție mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei și a altor funcții intelectuale, cu debut rapid și caracteristici clinice fluctuante. Include: tulburarea stării de conștiință cu reducerea capacității de concentrare și incapacitatea de susținere a atenției la mediu, plus cel puțin 2 din următoarele: tulburare a percepției, vorbire incoerentă, insomnia sau somnolență diurnă, creșterea sau descreșterea activității psihomotorii. Se exclud boli metabolice, infecții și medicamentele. | 8    |
| afectare vizuală         | modificări oculare și retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii în coroidă, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea arterială, medicamentele și infecțiile.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8    |
| afectarea nervilor       | neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8    |

|                       |                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| cranieni              | vertijul din cadrul bolii.                                                                                                                                                                      |   |
| 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 și hipertensiunea arterială.                                                                                               | 8 |
| vasculită             | ulcerație, gangrenă, noduli dureroși ai degetelor, infarct periunghial, hemoragie subunghială "în așchie" SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.                            | 8 |
| artrită               | cel puțin 2 articulații cu durere și semne de inflamație (durere la examinare, tumefacție 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, infecțiile, alte cauze.                                                                                                                     | 4 |
| proteinurie           | > 0,5 g/24 de ore, debut nou sau creștere recentă cu 0,5/24 de ore.                                                                                                                             | 4 |
| piurie                | > 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecția.                                                                                                                                            | 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 și severă SAU frecătură pleurală SAU pleurezie SAU pahipleurită recentă cauzată de boală.                                                                    | 2 |
| pericardită           | durere pericardică clasică și severă SAU frecătură pericardică SAU lichid pericardic SAU confirmare electrocardiografică.                                                                       | 2 |
| complement scăzut     | scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referință al laboratorului                                                                                                                 | 2 |
| creșterea legării ADN | > 25% legare a ADN-ului la testul Farr SAU peste nivelul de referință al laboratorului prin ELISA                                                                                               | 2 |
| febră                 | > 38° C în absența infecției.                                                                                                                                                                   | 1 |
| trombocitopenie       | < 100000/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                        | 1 |
| leucopenie            | < 3000/mm <sup>3</sup> în absența unor cauze medicamentoase.                                                                                                                                    | 1 |

| <b>Tabel 4. Indexul de puseu de boală SELANA-SLEDAI FI pentru LES</b>                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Puseu de boală ușor sau moderat</b> (cel puțin 1 dintre domeniile de mai jos)                                                                                                                                                         | <b>Puseu de boală sever</b> (cel puțin 1 dintre domeniile de mai jos)                                                                                                                                                                              |
| creșterea SLEDAI cu > 3 puncte, cu scor total < 12 puncte                                                                                                                                                                                | creșterea SLEDAI la > 12 puncte                                                                                                                                                                                                                    |
| apariție nouă sau agravare:<br>- lupus cutanat (lupus discoid, fotosensibilitate/rash, lupus profund (paniculită lupică), vasculită cutanată, lupus bulos);<br>- ulcere nazo-faringiene;<br>- pleurezie;<br>- pericardită;<br>- artrită; | apariție nouă sau agravare:<br>- neuro-lupus;<br>- vasculită;<br>- nefrită;<br>- miozită;<br>- trombocite < 60000/mm <sup>3</sup> ;<br>- anemia hemolitică (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL în decursul a 2 săptămâni; |

|                                                                              |                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - febră în cadrul bolii.                                                     | manifestări care să necesite dublarea dozelor de glucocorticoizi până la doze totale > 0,5 mg/kg corp/zi sau spitalizare. |
| creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison        | O creștere a dozei de glucocorticoizi > 0,5 mg/kg corp/zi, echivalent prednison                                           |
| adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză | Adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosamidă, azatioprină, micofenolat mofetil sau metotrexat) sau spitalizare pentru LES  |
| creșterea PGA cu $\geq 1$ , dar cu scor final $\leq 2,5$                     | creșterea PGA la o valoare > 2,5                                                                                          |

### II.3. Tratamentul biologic cu belimumab și anifrolumab

#### II.3.1. Criterii de includere a pacienților 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 pacienți adulți; vârsta între 5 și 18 ani pentru pacienți pediatrici (doar Belimumab se poate administra la pacienții pediatrici)
2. diagnostic cert de LES care îndeplinește criteriile de clasificare EULAR/ ACR 2019;
3. LES cu activitate moderată sau severă (SELENA-SLEDAI  $\geq 6$ , 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 indicația de belimumab sau anifrolumab, cu cel puțin unul dintre următoarele medicamente (cu excepția cazurilor de intoleranță sau reacții adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferențiat, în funcție de forma de manifestare și de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi;
- azatioprină 1 - 2,5 mg/kg corp/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;
- ciclofosamidă puls-terapie (0,5 - 1 g/puls) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puțin 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 referință a laboratorului);
  - anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
  - anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referință a laboratorului oricând pe parcursul evoluției bolii.

7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA) de cel puțin 1 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab).

### II.3.2. Contraindicații și criterii de excludere din tratamentul biologic

#### A. Anticorpi anti-BlyS: Belimumab

- LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie  $> 1,5 \text{ g/24 de ore}$  și/sau clearance al creatininei  $\leq 30 \text{ mL/minut/1.73 m}^2$  (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.
- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste, hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.
- pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric  $< 400 \text{ mg/dL}$ ) sau deficiență de IgA (IgA seric  $< 10 \text{ mg/dL}$ ).
- pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
- hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.
- sarcina și alăptarea.
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
- orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;
- atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauție dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosamidă.
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
- pierderea calității de asigurat.
- pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

#### B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

- LES cu afectare renală severă curentă: raport proteine urinare/creatinină urinară  $> 2 \text{ mg/mg}$  și/sau rata filtrării glomerulare  $\leq 30 \text{ mL/minut/1.73 m}^2$  (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente). Au fost excluși din studii pacienții 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.
- Pacienți cu infecție activă semnificativă din punct de vedere clinic până când infecția nu se rezolvă sau nu este tratată adecvat. Nu trebuie administrat la pacienții cu tuberculoză activă.
- Hipersensibilitate sau alergie la anifrolumab sau la orice component din preparat.
- Nu este recomandat în timpul sarcinii, alăptării și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul posibil justifică riscul potențial.

- Pacienți cu stări de imunodeficiență severă primară.
- Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau atenuate concomitent cu anifrolumab nu este recomandată.

- Afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

- Orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.

- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.

- Pierderea calității 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 obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea a cel puțin unui criteriu la fiecare 24 săptămâni:

1. scăderea SELENA-SLEDAI

2. reducerea necesarului de glucocorticoizi față de doza inițială dinaintea începerii tratamentului biologic.

3. menținerea sau reducerea evaluării activității bolii de către medic (PGA)

4. absența puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul biologic se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacții adverse severe la belimumab sau anifrolumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicațiile față de tratamentul biologic.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

### **II.3.4. Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumab sau anifrolumab**

Deși nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B și C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) și 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 inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.

- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.

- Administrarea belimumab poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe care pot pune viața în pericol și la reacții cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții 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 reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

#### **B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab**

- Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență 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 menținut un interval minim de 14 zile între doze.
- Administrarea de anifrolumab poate determina reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. La pacienții cu istoric de reacții legate de administrarea în perfuzie, premedicația (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumab. Dacă apare o reacție gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie), administrarea anifrolumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat.
- Toate reacțiile de hipersensibilitate la anifrolumab au fost raportate la primele 6 perfuzii, dar riscul de apariție a unei astfel de reacții trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Reacțiile de hipersensibilitate au fost predominant de intensitate ușoară până la moderată și nu au determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumab.
- Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții 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 reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

#### **II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab**

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecțioase, 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de LES, care îndeplinește criteriile EULAR/ACR 2019;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform cu SELENA-SLEDAI;
- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;

- justificarea recomandării tratamentului biologic (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
  - preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
  - apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.
- Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab sau anifrolumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleași reguli ca pentru medicul care inițiază și supraveghează tratamentul cu belimumab sau anifrolumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu părintele sau reprezentantul legal) starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și 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 declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient (pentru cazurile de LES pediatric de către părinte sau reprezentantul legal). Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 12 cod (L014AE): FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ**

### **I. Indicații terapeutice:**

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.

### **II. Diagnostic:**

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstițială uzuală" (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonare sau cu aspect de Pneumopatie interstițială uzuală probabilă dacă în urma discuției în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluție spre agravare a parametrilor funcționali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

### **III. Criterii de includere, în tratamentul cu medicație 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. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

4. Evaluare funcțională respiratorie cu indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată

2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni

3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă

4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.

5. Evaluare funcțională respiratorie cu indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

**IV. Criterii de excludere**, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia

2. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

3. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

4. Insuficiența 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. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți

2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

3. Insuficiența 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. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

#### **Tratament:**

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de forma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile 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 inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții 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 depășită.

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 și 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 inițierea 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 obține și 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 intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile 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 inițială

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 și 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 potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări. Medicul pneumolog curant este obligat să raporteze către ANMDM reacțiile adverse clinic semnificative.

#### **Monitorizarea tratamentului**

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în primul an din următoarele:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

Monitorizarea tratamentului după 1 an este particularizată în funcție de caracteristicile pacientului (severitate, boli asociate, grad de dependență), fiind cel puțin anuală, ideal similară cu cea din primul an.

#### **Oprirea tratamentului** cu medicație antifibrotică:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei,
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul unui efect considerat insuficient.

#### **Contraindicații și Precauții:**

a) Contraindicații utilizare nintedanibum:

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecțiuni 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

- Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauții utilizare nintedanibum:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung
- Tratamentul cu Nintedanib se oprește înaintea oricărei intervenții chirurgicale și 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 piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulate sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

b) Contraindicații utilizare pirfenidonum:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți
- Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală  $> x 1 - 2 N$ , ALAT sau ASAT  $> 3 X N$  și fosfataza alcalină  $> x 2,5 N$ )
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30 \text{ ml/min}$ )

### **Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

### **Modalități 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 însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

## **Anexa Nr. 1**

### **Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):**

1. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) tipică
  - Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
  - Leziunile predomină subpleural și bazal (deși pot exista leziuni și la nivelul lobilor superiori)
  - Prezența unor opacități de tip reticular subpleural
  - Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)
2. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) probabilă
  - Prezența unor opacități de tip reticular subpleural și bazal

- Prezența unor bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

### 3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP)

- Predominanța subpleurală și bazală
- Opacități de tip reticular de mică amplitudine
- Opacități de tip "geam mat" de mică amplitudine sau distorsiuni
- Caracteristicile CT și/sau distribuția leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

### 4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic

- Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
- Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
- Predominanța leziunilor de tip "geam mat"
- Micronoduli centrolobulari sau profunzi
- Opacități de tip condensare alveolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare și medii pulmonare

## **Anexa Nr. 2**

### **Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstițială uzuală (ATS/ERS):**

#### 1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică :

- aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- distribuție parcellară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

#### 2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă:

- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amplitudine comparativ cu aspectul tipic

ȘI

- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

SAU

- aspect exclusiv de fagure de miere

#### 3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) nedeterminată

- fibroză/distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristici 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 interstițiale idiopatice (absența focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
- Caracteristici histopatologice ce susțin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.).

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 13, cod (L022B): EPOETINUM ÎN ANEMIA ONCOLOGICĂ**

## **I. Indicația terapeutică**

1. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții adulți cu cancer (tumori solide, sindroame limfoproliferative (ex: limfoame maligne, mielom multiplu, etc.)), la care se administrează chimioterapie.

2. Tratamentul anemiei și simptomelor asociate la pacienții cu sindroame mielodisplazice

## **II. Criterii de includere în tratament**

- Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții adulți 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 și urmările anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și contextul general al bolii; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice și a stării fiecărui pacient.

- Tratament de prima linie a anemiei simptomatice din sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar - 1 la care eritropoetina serică  $\leq 500$  mUI/ml.

## **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale Hg  $< 8$  g/dL în momentul inițierii tratamentului cu epoetine
- anemie de altă cauză (deficite de fier, folați, vitamina B12)
- pacienți cu aplazie eritroidă pură
- hipertensiune arterială grad înalt inadecvat controlată prin medicație antihipertensivă
- pacienți cu risc de a dezvolta tromboza venoasă profundă
- pacienți cu angina pectorală instabilă

## **IV. Tratament**

Eritropoietinele trebuie administrate subcutanat la pacienții cu anemie medie (concentrația hemoglobinei  $< 10$  g/dl [6,2 mmol/l] pentru a crește 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 menține hemoglobina la un nivel care controlează simptomele anemiei.

Pacienții trebuie atent monitorizați: dacă hemoglobina depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l) doza trebuie redusă cu aproximativ 25 - 50%. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 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 crește 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 reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

### **Doze**

#### **1. Epoetina alpha**

Doza inițială 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 menținerea valorilor hemoglobinei în intervalul de concentrații dorite, între 10 și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, se pot observa ocazional concentrații individuale ale hemoglobinei care depășesc sau sunt inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei pentru un anumit pacient. Variabilitatea valorilor hemoglobinei trebuie controlată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval de concentrații dorite ale hemoglobinei

cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l).

În cazul în care concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut  $\geq 40000$  celule/ $\mu$ l față de valorile inițiale 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 concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) și numărul reticulocitelor a crescut cu  $< 40000$  celule/ $\mu$ l față de valorile inițiale la un interval de 8 - 9 săptămâni de la inițiere se poate crește 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  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) sau numărul reticulocitelor a crescut  $\geq 40000$  celule/ $\mu$ l, doza trebuie să rămână 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Se ajustează doza pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 și 7,5 mmol/l).

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de epoetină alpha cu aproximativ 25 până la 50%.

## 2. Epoetina beta

Doza săptămânală inițială este de 30000 UI. Aceasta poate fi administrată sub forma unei singure injecții pe săptămână sau în doze divizate de 3 până la 7 ori pe săptămână. Doza poate fi ajustată în funcție de valoarea hemoglobinei în dinamică.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

Doză maximă nu trebuie să depășească 60000 UI pe săptămână.

## 3. Epoetina zeta

Doza inițială recomandată este de 150 UI/kg. Aceasta este administrată de 3 ori pe săptămână, prin injectare subcutanată. Alternativ, se poate administra o singură doză inițială de 450 UI/kg o dată pe săptămână. În funcție de modul în care anemia răspunde la tratament, doza inițială poate fi ajustată de către medicul curant.

Valoarea hemoglobinei nu trebuie să depășească 12 g/dL pe perioada tratamentului.

## 4. Darbepoietina

Doza inițială recomandată este de 500 pg (6,75  $\mu$ g/kg), administrat o dată la 3 săptămâni. Săptămânal se poate administra doza care corespunde la 2,25  $\mu$ g/kgc. Dacă răspunsul clinic al pacientului este inadecvat după 9 săptămâni, atunci terapia ulterioară poate fi ineficace.

## V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucograma completă cu frotiu de sânge periferic și reticulocite
- feritina serică sau sideremie și CTLF
- Vitamina B12, folați
- uree, creatinina
- medulograma (cazuri selecționate)
- Test Coombs (când se suspicionează existența hemolizei)
- Dozare eritropoetina serică (în cazul diagnosticului de sindrom mielodisplazic)

Toate cauzele anemiei trebuie luate în considerare și corectate anterior inițierii terapiei cu Epoetine.

Periodic:

- hemoleucograma completă

Utilizare cu prudență:

- pacienții cu afecțiuni hepatice
- pacienții cu siclemie
- pacienții cu epilepsie

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Epoetine**

1. În cazul în care concentrația hemoglobinei crește cu mai puțin de 1 g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) în 8 - 9 săptămâni de la inițiere față de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.
2. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă nivelurile hemoglobinei depășesc 12 g/dl.
3. În cazul sindroamelor mielodisplazice - dacă nu se reușește atingerea obiectivului de scădere a necesarului transfuzional într-un interval de 6 luni.

#### **VII. Prescriptori:**

Tratamentul cu epoetine se inițiază și se continuă de către medicii din specialitățile hematologie și oncologie medicală.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și 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 pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional).

#### **I. Criterii de diagnostic**

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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 parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite

foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF  $\alpha$  se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

## **II. Principii terapeutice în BII**

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.

2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară 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 și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului).

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii).

## **III. Tratamentul standard**

### **1. Colita ulcerativă:**

**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 inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia.

Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimat: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

**b. Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și 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 indicați în remisiune și menținerea 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 menținerea 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 și în faza acută.

## **2. Boala Crohn (BC)**

a. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și 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 indicați în remisiune și menținerea 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 menținerea 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 și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

## **IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză țintite)**

Indicațiile tratamentului biologic (infliximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab - boală Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original), tofacitinib, upadacitinib:

### **1. Boala Crohn:**

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec 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 pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți 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 pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant). 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 nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați 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 pacienții adulți, aflați în eșec 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 și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați 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 eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infliximab.

#### NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți 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 intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF $\alpha$ ).

- **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienții adulți 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 intoleranță la tratamentul convențional

- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, 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 pacienții adulți 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 convențional, fie un agent biologic.

- **Upadacitinib** se poate administra la pacienții adulți 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 intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

#### A. Tratamentul de inducție:

##### • **Adalimumab** - original și biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, 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 și 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 inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni

- copii cu greutatea  $\geq$  40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare - 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 și câte 40 mg la fiecare

2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

- **Infliximab - original și biosimilar**

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)** - se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

- **Vedolizumab**

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.

- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.

- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- **Ustekinumab - boala Crohn** (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original)

Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție 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 iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție 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 menținere.

- Tratamentul de inducție 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 inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm<sup>3</sup>, număr total de neutrofile < 1000/mm<sup>3</sup>, valoarea Hb < 9g/dl

- **Upadacitinib**

- Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.

- La pacienții care nu obțin 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 inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală , o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

- La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.

- La acești pacienți, 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 pacienții:

- o cu vârsta de 65 de ani și peste;

- o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);

- o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL)  $< 0,5 \times 10^9$  celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN)  $< 1 \times 10^9$  celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb)  $< 8$  g/dl.

- **B. Tratamentul de menținere a remisiunii:**

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutană** 120 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

- **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**

- În schema de menținere **switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)** la infliximab subcutanat trebuie să 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 pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni.

- Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.

- În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial , ulterior se continuă cu administrarea regimului original.

- Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții 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 și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.

- **Adalimumab** (original și biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 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 subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).

- La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni.

- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (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 pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.

- **Ustekinumab** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

- Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

- Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.

- Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

- **Tofacitinib**

- Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.

- Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.

- Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști 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 și nu a răspuns la opțiunile 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 menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

**Nota bene!**

- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.
- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

- **Upadacitinib**

- Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient: -
  - o doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
  - o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și 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 menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
- Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
  - o O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
  - o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și 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 menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.
- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/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 inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

**Răspunsul terapeutic la Vedolizumab** va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții 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 inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere 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 inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

**Evaluarea răspunsului la tofacitinib** se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de raspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară 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 inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin 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 pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție 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 obținerea 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 (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.

- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

**2. Pentru colita ulcerativă:**

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):

- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular

- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

- Monitorizare după obținerea 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 compliancei la tratament

- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

- 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 situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranța inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.

- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

**V. Prescriptori** - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile 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 indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ și BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL și LA ADULT) - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1, TOCILIZUMABUM\*\*1, GOLIMUMABUM\*\*1, ANAKINRA\*\*1**

## **Introducere**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce.

Prevalența AIJ în populația caucaziană este estimată la 32,6 cazuri la 100.000 copii cu vârsta 0 - 16 ani. Incidența bolii după diferitele studii variază larg între 3,8 - 400 cazuri la 100.000 copii.

Boala Still este o afecțiune reumatică inflamatorie severă, ce afectează atât copiii sub forma artritei idiopatice juvenile sistemice, cât și adulții, sub forma de boala Still a adultului.

Obiectivele terapiei constau în: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

## **I. Definirea formelor de boala ce pot beneficia de tratament biologic conform clasificării ILAR și ghidurilor ACR**

**1. Forma oligoarticulară:** 1 - 4 articulații afectate în primele 6 luni de la debut; poate fi persistentă (maxim 4 articulații afectate în evoluție) sau extinsă (mai mult de 4 articulații afectate după primele 6 luni de evoluție).

## **2. Forma poliarticulară**

### **a. Forma poliarticulară cu FR negativ**

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și o determinare de FR este negativă.

### **b. Forma poliarticulară cu FR pozitiv**

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și la care 2 sau mai multe determinări de FR în primele 6 luni (la distanță de 3 luni una de cealaltă) au fost pozitive.

**3. Artrita asociată entezitei:** prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și 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 și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înțepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

**5. Forma sistemică:** artrită/artralgie la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 5 se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

Conform primului principiu general din cadrul Recomandărilor EULAR/PReS 2023 privind diagnosticul și managementul artritei idiopatice juvenile sistemice și bolii Still a adultului, AIJ sistemică și boala Still a adultului reprezintă aceeași boală, și trebuie desemnate de același nume unic, boala Still.

Pentru a facilita stabilirea diagnosticului și inițierea precoce a tratamentului, EULAR/PReS recomandă utilizarea definițiilor operaționale în vederea identificării pacienților cu boală Still:

- Febra prezintă temperaturi  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  cu o durată de cel puțin 7 zile.
- Rashul este tranzitoriu, coincide cu ascensiunile febrile și este prezent, de obicei, la nivelul trunchiului. Acesta este tipic eritematos (culoare roz somonată), dar alte rashuri (e.g. urticarial) pot fi în concordanță cu diagnosticul.
- Afectarea musculoscheletală este frecvent prezentă, manifestându-se prin artralгии/mialгии; Prezența artritei susține diagnosticul, dar nu este obligatorie și poate apărea ulterior.
- Sindromul inflamator important este tipic exprimat prin leucocitoză cu neutrofilie, niveluri crescute ale CRP seric și feritinei.

**I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă și boala Still în tratamentul biologic cu blocanți de TNF $\alpha$  (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab, anakinra.**

### **1. Vârsta și greutate:**

pacienți cu vârsta între 1 - 18 ani pentru tocilizumab cu administrare subcutanată;



pacienți cu vârsta între 2 - 18 ani pentru etanercept, adalimumab cu administrare subcutanată și tocilizumab administrat intravenos;

pacienți cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abatacept de administrare intravenoasă și 2 - 17 ani pentru abatacept de administrare subcutanată;

pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

pacienți cu vârsta de minim 8 luni și greutate corporală de cel puțin 10 kg pentru anakinra (inclusiv adulți cu boala Still)

## **2. Prezența uneia dintre formele active de boală**

Se definește ca artrită activă: tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare) însoțită de sindrom inflamator (valori crescute VSH, CRP cantitativ) asociate sau nu cu alte modificări imunoserologice sugestive.

## **3. Indicațiile terapiei biologice în artrita idiopatică juvenilă și boala Still**

Terapia remisivă convențională în AIJ constă în :

- antiinflamatoare non-steroidiene (AINS);
- corticoterapie intraarticulară (preferabil triamcinolon hexacetonid) 10-40 mg/doză în funcție de vârsta copilului și de mărimea articulației afectate;
- corticoterapie sistemică (în doză minimă eficientă și pe durată cât mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse);
- Metotrexat (0,3 - 0,6 mg/kg/săptămână echivalent cu 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului);
- Sulfasalazină în doză de 30 - 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi);
- Altele- Hidroxicloroquine/Ciclosporina, Azathioprina, Ciclofosfamidă.

Constituie indicații generale de terapie biologică:

- Persistența unei forme active de boala necontrolată de tratamentul cu remisie convenționale.
- Apariția reacțiilor adverse inacceptabile la tratamentul remisiv convențional.
- Situația în care boala nu poate fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison) sau durata corticoterapiei peste 3 luni (indiferent de doză).
- Absența obținerii controlului sub terapie remisivă cu MTX sau Sulfalazina timp de minim 6 săptămâni.
- Pacienții cu boala Still (incluzând artrita juvenilă idiopatică sistemică -AIJS și boala Still cu debut la vârstă adultă) care prezintă o activitate continuă, moderată/crescută a bolii în ciuda tratamentului cu antiinflamatoare nonsteroidiene sau glucocorticoizi administrați pe o perioadă de maxim 4 săptămâni, cu condiția unei toleranțe bune. Conform recomandărilor EULAR/PRoS 2023 cele mai bune rezultate se obțin în cazul inițierii precoce a terapiei biologice.

### **Pot beneficia de terapie biologică următoarele forme de boală:**

- Oligoartrita fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională (cortizon intraarticular și/sau remisie non-biologică) sau cu intoleranță la aceasta (recomandare ACR 2021).
- Forma poliarticulară FR pozitivă sau FR negativă fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta. Conform ACR 2019 terapia biologică poate fi luată în considerare ca și terapie inițială la pacienți cu factori de risc (forma seropozitivă, afectarea coloanei cervicale sau a articulațiilor coxofemorale și criterii biologice) și cu activitate înaltă (cJADAS > 5).
- Artrita asociată entezitei fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.

- Artrita psoriazică fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță 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 inițială cu metotrexat timp de minim 6 săptămâni, terapia biologică fiind indicată în cazurile fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.

- Orice forma de artrită activă asociată cu uveită activă (pentru uveita asociată AIJ se va consulta protocolul specific).

#### **4. Condiții necesare pentru inițierea terapiei biologice**

A. Existența unei indicații de terapie biologică în conformitate cu punctul II.3 al prezentului protocol.

B. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiei biologice:

- infecții active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

Confirmarea absenței infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

##### **a. Tuberculoza**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ/boala Still de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). La pacienții care au avut teste inițiale 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 pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor 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**

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpii anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpii anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ/bolii Still poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

## **II. Schema terapeutică cu agenți biologici**

De regulă (cu excepția bolii Still), orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab, anakinra.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de formă de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- În tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat.

Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni,

- pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

- În tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) sau care au contraindicație majoră la acest tratament.

Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni

- pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei și cu prezența sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic;

- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic;

- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional 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 injecție 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 pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni. Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroileitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**.

- Doza recomandată pentru administrarea în perfuzie intravenoasă la copii între 6-17 ani este:

- 10 mg/kg la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.

- La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, respectiv 750 mg pentru greutatea 75 - 100 kg și 1000 mg pentru greutate peste 100 kg, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg.

Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute.

După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

- Doza recomandată pentru administrare subcutanată (soluție injectabilă în seringă preumplută) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani trebuie inițiată fără o doză de încărcare intravenoasă și administrată utilizând dozele următoare:

- 50 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 10 - 25 kg

- 87,5 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 25 - 50 kg

- 125 mg doză unică săptămânală pentru pacienți 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 pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani.

- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligoarticulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

**Doze și mod de administrare:**

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenosă o dată la 2 săptămâni.

- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenosă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenosă o dată la 4 săptămâni.

- pacienți 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

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.

- pacienții 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 și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poliarticulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

f) **Tratamentul cu anakinra** este indicat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste, cu o greutate corporală de 10 kg sau peste - pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la creșcută a bolii sau la pacienții 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 și medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD).

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză inițială 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 agenți biologici**

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ, chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ).

1. Definirea ameliorării:

a)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

b)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

a)  $\geq 30\%$  creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

b)  $\geq 30\%$  reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

c) cel puțin 2 articulații rămase active.

Pentru tratamentul bolii Still (inclusiv artrita juvenilă idiopatică sistemică și boala Still cu debut la vârsta adultă), conform recomandărilor EULAR/PreS 2023, obiectivul terapeutic este obținerea statusului de boală clinic inactivă (BCI), definită ca absența simptomelor legate de Still

și valori normale ale testelor de inflamație (VSH, PCR). Remisiunea este definită ca o perioadă de cel puțin 6 luni de BCI. Suplimentar sunt utilizate următoarele ținte intermediare:

- în ziua 7: rezoluția febrei și scăderea PCR cu > 50% ;
- în săptămâna 4: absența febrei, reducerea numărului de articulații active cu > 50%, PCR normală și evaluarea medicului și a pacientului/părintelui sub 20 pe un VAS între 0-100;
- la 3 luni: BCI cu glucocorticoizi la o doză mai mică de 0,1mg/kg/zi (pentru adulți) și 0,2 mg/kg/zi (pentru copii);
- la 6 luni: BCI fără glucocorticoizi.

Complicații severe/amenințătoare de viață, incluzând sindromul de activare macrofagică, sindromul antifosfolipidic sever/catastrofal și afectarea pulmonară pot apărea oricând pe parcursul bolii Still și necesită o monitorizare atentă a evoluției bolii.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresivă a intervalului între administrări), urmat eventual de întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudență și numai după obținerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienții pediatrici al părintelui sau tutorei legale, în cazul pacienților care după oprirea terapiei cu corticosteroizi mențin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de "boală clinic inactivă" cu o durată de cel puțin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune.

Tapering-ul se va realiza progresiv, (în trepte în etape de câteva luni 3-6 luni), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum și de riscul de recădere.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție 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.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legale, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat prin spațierea administrării, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legale și semnarea unui consimțământ informat.

#### **IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:**

**Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:**

##### **1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:**

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu tuberculoză activă, infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice, conform RCP al fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

## 2. Criterii particulare:

- pentru agenții anti-TNF $\alpha$ : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV); pacienți cu lupus sau sindroame lupus - like
- pentru anakinra: pacienți cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/minut), neutropenie (NAN < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l), AST/ALT  $\geq$  1,5 x limita maximă normală.

## **Precauții**

### 1. Vaccinări.

Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

Înainte de inițierea tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică (dacă nu a fost efectuată în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății), anti-hepatită A și antivaricelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

Înainte de inițierea 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 vaccinare obligatorii (inclusiv antipneumococică), precum și dovada vaccinărilor antivaricelă și 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 inițierii acestei terapii.

Pentru varicelă și 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 concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare și cortizonice:

- Puls-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze  $\geq$  2 mg/kg/zi sau  $\geq$  20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX  $\geq$  15 mg/șăpt (0,6 mg/kg/șăpt);
- sulfasalazina  $\geq$  40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina  $\geq$  2,5 mg/kg/zi;
- azatioprina  $\geq$  1 - 3 mg/kg/zi;
- ciclofosfamida  $\geq$  0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își 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 și trimestrial după aceea. La pacienții care devin neutropenici ( $\text{NAN} < 1,5 \times 10^9 / \text{l}$ ), NAN trebuie monitorizat cu atenție iar tratamentul cu Anakinra trebuie întrerupt.

#### **V. Medici curanți și 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul de artrită idiopatică juvenilă/boala Still după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA  $\geq$  interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandându-se ca datele să fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de



consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea într-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

- un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie și 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 adultă pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Prescripția 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*<sup>1</sup> (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*<sup>1</sup>, ETANERCEPTUM\*\*<sup>1</sup> (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*<sup>1</sup>, INFLIXIMABUM\*\*<sup>1</sup> (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*<sup>1</sup>, IXEKIZUMABUM\*\*<sup>1</sup>, GUSELKUMABUM\*\*<sup>1</sup><sup>Ω</sup> ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB\*\*<sup>1</sup><sup>Ω</sup>, UPADACITINIB\*\*<sup>1</sup>, APREMILASTUM\*\*<sup>1</sup><sup>Ω</sup>**

### **I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil**

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artrita psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și 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 (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența 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 potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate ( $> 5$  articulații dureroase sau tumefiate);
- valori mari ale reactanților 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 evidențiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezența 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 remisie sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisie sintetice convenționale (csDMARDs), remisie biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisie sintetice țintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2019, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și 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 obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține 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 și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții 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 pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte

csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță).

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

### **Evaluarea activității bolii**

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și 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 articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității 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:  $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA \text{ (VAS în cm)} + PtPain \text{ (VAS în cm)} + CRP$ .

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune:  $DAPSA \leq 4$ ;
- activitate scăzută a bolii (LDA):  $4 < DAPSA \leq 14$ ;
- activitate moderată a bolii (MDA):  $14 < DAPSA \leq 28$ ;
- activitate ridicată a bolii (HDA):  $DAPSA > 28$ .

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu cel puțin 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai puțin de 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține o îmbunătățire de cel puțin 50% în interval de cel mult 3 luni de la inițierea 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 și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice țintite Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității 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 și/sau PCR cantitativ.

- BASDAI și/sau ASDAS, după caz, în formele cu AP predominant axiala.

**Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocanți de TNF $\alpha$  (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocanți de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocanți 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. Pacienți cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAPSA > 14), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin unul dintre următorii parametri:
  - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
  - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau VSH > 28 mm/h.
3. Eșecul la terapia convențională:
  - pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
  - pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
  - pacienți cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
  - pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 și/sau ASDAS  $\geq$  2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durata totală de cel puțin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni și/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată. Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

### **Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs**

#### **1. Tuberculoza**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artrită psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale 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 același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor 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**

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea 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 inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artritei

psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### **Scheme terapeutice**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF $\alpha$  (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab), blocați de IL23 (guselkumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile 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 obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere 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 aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere 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 întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere 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 informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și 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 inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF $\alpha$  utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300 mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform

definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.

- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor 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 prelungită) o dată pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificador al bolii (DMARD). Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și 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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).

- **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigură tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. Apremilast poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDMARDs. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilast împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare), aceștia din urmă putând determina pierderea eficacității apremilastului. Pacienților care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții 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 și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității 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 și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

### **Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ( $DAPSA \leq 4$ ) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ( $4 < DAPSA \leq 14$ ), după 6 luni de tratament. Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament ( $DAPSA_{50}$ ) la 3 luni față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Pentru pacienți cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului  $ASDAS \geq 1,1$  față de evaluarea inițială. Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând  $ASDAS$  ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta 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  $ASDAS \geq 1,1$ , se recomandă schimbarea tratamentului biologic/sintetic ținând administrat, cu un alt preparat biologic/sintetic ținând.

Situații speciale la pacienții responderi:

a) pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale de osificare sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extraarticulare) pot continua tratamentul chiar dacă  $ASDAS$  este peste 2,1 cu condiția să fie prezentat o reducere a scorului  $ASDAS \geq 1,1$  față de evaluarea inițială;

b) pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului  $ASDAS$  de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

### **Schimbarea terapiei biologice**

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor  $TNF\alpha$  (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați 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 mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții 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 inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același 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 reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

#### **Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)**

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA  $\leq 4$  sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială 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 și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește 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 crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15 mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilast: 60 mg/zi - se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicații pentru acestea**

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist 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 excipienții produsului folosit;
- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și 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;
- insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
- pentru agenții anti-TNF $\alpha$  pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.
- pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite  $< 750$  celule/mm<sup>3</sup>, număr absolut de neutrofile  $< 1000$  celule/mm<sup>3</sup>, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină  $< 8$  g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).
- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/L, numărului absolut de

limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/L sau valori ale hemoglobinei  $< 8$  g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

#### **Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):**

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- $\alpha$ . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicata, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților 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 și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;

- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau ts-DMARDs se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau ts-DMARDs.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUZÂND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ ȘI SPONDILOARTRITA AXIALĂ NONRADIOGRAFICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFlixIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1Ω ȘI SINTETICI ȚINTIȚI: UPADACITINIBUM\*\*1Ω**

## **I. Definiția afecțiunii**

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală), uneori și articulațiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesită, dactilită, manifestări extraarticulare (uveită acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum și un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAax) și **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boala inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace și coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, și
- spondiloartrita axială radiografică (SpAax r), numită și spondilită anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidențiată radiologic.

## **II. Tratamentul spondiloartritei axiale**

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamație;
- durere;
- nivel de funcționalitate/dizabilitate;
- afectarea articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitățile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 4 săptămâni, cu condiția unei toleranțe satisfăcătoare.

- Sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiția unei toleranțe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativă după 4 luni de tratament.

- terapia biologică/sintetică țintită a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

**Criterii de includere** a pacienților cu SpAax (SpAax r/SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanți de TNF $\alpha$  (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumab, ixekizumab) sau sintetic țintit (upadacitinb):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabilește de către medicul reumatolog, și se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamație activă sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puțin 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 reactivă (PCR)

În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliită, care să îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă și redoare, cu durată de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispare în repaus;
- limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3 - 4 sau sacroiliita bilaterală grad 2 - 4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

## 2. Boala activă și severă:

- BASDAI  $\geq 6$  la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și/sau ASDAS  $\geq 2,1$  (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă). Conform recomandărilor ASAS/EULAR 2022 va fi întotdeauna preferată evaluarea activității bolii folosind indicii ASDAS.

- semne obiective de inflamație: VSH  $> 28$  mm/h și/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 inflamație activă.

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/tumefacția articulațiilor 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 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 și 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 și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS  $\geq 3,5$  (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS  $\geq 2,1$  și  $< 3,5$  (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS  $> 1,3$  și  $< 2,1$  (boală cu activitate joasă);
- ASDAS  $\leq 1,3$  (boală inactivă).

## 3. Eșecul terapiilor tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax și SA numai cu afectare axială, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele cu manifestări periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);

c) răspuns inefficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali de severitate ce permit administrarea terapiei biologice cu anti-TNF $\alpha$  sau anti IL17 sau sintetice țintite la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI  $> 4$  sau la un scor al ASDAS între 1,3 și 2,1.

**Screeningul** necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice/sintetice țintite

### 1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)  $\geq 5$  mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică/sintetică țintită se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale 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 același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor 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

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic/sintetic ținut să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice/sintetice ținute sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti- HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice/sintetice ținute la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică/sintetică ținută a SpAax poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică, a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice/sintetice ținute medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### **Scheme terapeutice**

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice/sintetice ținute medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic/sintetic ținut pe care îl consideră adecvat. Dacă există antecedente de uveită recurentă sau boala inflamatorie intestinală activă, este de obicei preferat un anticorp monoclonal antiTNF $\alpha$ . La pacienții cu manifestări semnificative de psoriazis pot fi preferați inhibitorii de IL-17. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic/sintetic ținut cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

### **Blocanții TNF $\alpha$ utilizați în SpAax:**

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere 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 și SpA ax nr).

3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr)

4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții 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 aceeași dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul

SA. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere 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 întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere 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 informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și 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 inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

#### **Blocanți de IL17 utilizați în SpAax:**

1. secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300 mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

2. Ixekizumab(**face obiectul unui contract cost volum**): doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

#### **Terapia sintetică țintită utilizată 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 pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina). Se indică în tratamentul SpAax (SA și SpA ax nr).

#### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Secukinumab și ixekizumab nu se recomandă pacienților cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne și simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea secukinumab sau ixekizumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.



### **Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):**

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- $\alpha$ . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții 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 tratamentul biologic**

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de reducerea scorului ASDAS  $\geq 1,1$  fata de evaluarea inițială.

### **Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic/sintetic țintit (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS  $\geq 1,1$  fata de evaluarea inițială.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS  $\geq 1,1$ , se recomandă schimbarea tratamentului biologic/sintetic țintit administrat, cu un alt preparat biologic/sintetic țintit.

Situații speciale la pacienții responderi:

- pacienții cu boală severă (prezența de modificări structurale de osificare sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extraarticulare) pot continua tratamentul dacă chiar dacă ASDAS este peste 2,1 cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului ASDAS  $\geq 1,1$  fata de evaluarea inițială
- pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta 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 și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

### **Atitudinea la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă**

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic/sintetic ținut, se recomandă ca la pacienții aflați în stadiul de boală inactivă persistentă, cu un scor ASDAS  $\leq 1,3$  și valori normale VSH și 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 evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- ixekizumab 80 mg: injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

- upadacitinib 15 mg se administrează 1 cp o data la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

**Criterii de excludere** a pacienților din tratamentul cu terapii biologice/sintetice ținute sau contraindicații pentru acestea

- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

- tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, ixekizumab, upadacitinib la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

- sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;
- orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice/sintetice țintite;
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- pierderea calității de asigurat;
- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice/sintetice țintite, 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;

- insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;

- pentru agenții anti-TNF $\alpha$ : pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like.

- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/L, numărului absolut de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/L sau valori ale hemoglobinei  $< 8$  g/dL, insuficiență 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;

- diagnosticul cert de SA;

- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);

- BASDAI, ASDAS;

- nivelul reactanților 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 și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;

alte teste de laborator relevante;  
evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);  
justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

preparatul biologic/sintetic ținut recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice/sintetice ținute se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic/sintetic ținut .

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic/sintetic ținut. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic/sintetic ținut recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic/sintetic ținut, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1, RITUXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIBUM\*\*1, TOFACITINIBUM\*\*1, UPADACITINIBUM\*\*1, FILGOTINIBUM\*\*1**

### **I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici**

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și 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 față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența 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 potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- persistența unui grad moderat sau ridicat de activitate a bolii, evaluat printr-un indice DAS28  $\geq 3,2$ , în ciuda tratamentului cu csDMARDs
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă  $> 5$  ori limita superioară a normalului sau VSH  $> 50$  mm/1 h
- numărul mare de articulații tumefiate ( $> 5$  articulații tumefiate)
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- eroziuni evidențiate imagistic (radiografic sau prin ultrasonografie)
- răspunsul insuficient la cel puțin 2 preparate csDMARDs

## **II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetică țintite**

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:

- remisie sintetică (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2022, tratamentul cu remisie sintetică convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și 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 <sup>1)</sup>                                                  | Puncte |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1 articulație mare <sup>2)</sup>                                                       | 0      |
| 2 - 10 articulații mari                                                                | 1      |
| 1 - 3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) <sup>3)</sup>      | 2      |
| 4 - 10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)                   | 3      |
| $> 10$ articulații (cu cel puțin o articulație mică) <sup>4)</sup>                     | 5      |
| B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) <sup>5)</sup>               |        |
| FR și 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. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) <sup>6)</sup> |        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| PCR și VSH normale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0 |
| PCR sau VSH crescute                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 |
| D. Durata simptomelor <sup>7)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
| < 6 săptămâni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0 |
| > 6 săptămâni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 |
| <p>Note:</p> <p><sup>1)</sup> afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.</p> <p><sup>2)</sup> articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.</p> <p><sup>3)</sup> articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene.</p> <p><sup>4)</sup> se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).</p> <p><sup>5)</sup> valori negative se referă la valori în unități internaționale 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.</p> <p><sup>6)</sup> valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.</p> <p><sup>7)</sup> durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.</p> <p>Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.</p> |   |

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);

- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

- ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
- azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii administrați pe perioade scurte de timp trebuie avuți în vedere la inițierea sau schimbarea csDMARDs, în doze și cai variate de administrare, însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

### **Evaluarea activității bolii**

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- $DAS28 \leq 2,6$  = remisiune;
- $DAS28 > 2,6$  și  $\leq 3,2$  = activitate scăzută a bolii (LDA);
- $DAS28 > 3,2$  și  $< 5,1$  = activitate moderată a bolii (MDA);
- $DAS28 \geq 5,1$  = 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 |
| $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$ | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns |
| $DAS28 > 5,1$             | răspuns moderat | fără răspuns    | fără răspuns |

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali

(clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea 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 și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității 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 pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum (original și biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilar), tocilizumabum, abataceptum și cu remisie sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisie sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
2. Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii ( $\text{DAS} \geq 3,2$ ), în pofida tratamentului administrat; pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
  - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și/sau tumefiate);
  - și 2 din următoarele 3 criterii:
    - redoare matinală peste 60 de minute;
    - $\text{VSH} > 28 \text{ mm la o oră}$  (respectiv peste  $50 \text{ mm/h}$  pentru pacienții cu factori de prognostic nefavorabil);
    - proteina C reactivă  $> \text{de } 3 \text{ ori}$  (respectiv de 5 ori pentru pacienții cu factori de prognostic nefavorabil) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației 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 reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisie sintetice convenționale, cu durata de minimum 12



săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă cu factori de prognostic nefavorabil, cu activitate moderată a bolii ( $\text{DAS} \geq 3,2$ ) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 3 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durată de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni).

#### **Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)**

##### **1. Tuberculoza**

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații.

Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT ( $\text{TCT} \geq 5 \text{ mm}$ ) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale 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 același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

##### **2. Hepatitele virale**

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C.

Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sau sintetice țintite (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 inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică sau sintetică țintită

(tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatice la pacienții cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### **Scheme terapeutice în tratamentul cu agenți biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliat ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții 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) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și

principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

### **Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Conform recomandărilor de management al AR elaborate de EULAR în 2022, până la atingerea țintei terapeutice răspunsul terapeutic se va evalua folosind criteriul de ameliorare semnificativa, reprezentând o îmbunătățire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la inițierea terapiei.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții care nu ating ținta terapeutică (remisiunea sau activitatea joasă a bolii) după 6 luni de tratament sau nu prezintă o ameliorare semnificativa după 3 luni (reprezentând o îmbunătățire cu 50% a indicilor de activitate ai bolii fata de evaluarea de la inițierea terapiei) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNF $\alpha$  biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF $\alpha$  după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF $\alpha$  din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;

- abatacept;
- rituximab (original și biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții 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.

Același 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 reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția 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, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

**A. Clasa blocanților de TNF $\alpha$ :** adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

**1. Adalimumab (original și 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 puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**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 obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere 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 puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**3. Etanercept (original și 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 puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**4. Golimumab:** se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii.

La pacienții 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 aceeași 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 puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**5. Infliximab (original și biosimilar):** în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 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 puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește 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 inițiat 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 injecție subcutanată, urmat de injecții subcutanate suplimentare la 1, 2, 3 și 4 săptămâni de la prima injecție, apoi la interval de 2 săptămâni. Dacă pentru inițierea 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 inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la a doua administrare intravenoasă. Doza recomandată de întreținere pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg, la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infliximabului

intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere 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 informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și 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 inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

**B. Clasa blocaților co-stimulării limfocitelor T - abatacept:** se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție 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 puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

**C. Blocați 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 depăși doza totală de 800 mg/PEV).

Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrate pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție 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 (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește 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 puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisiile sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

#### **D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)**

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă ( $\text{DAS28} > 3,2$ ) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de  $\text{TNF}\alpha$ ), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus descrise.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisiive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante
- prezența unei suprapunerii cu o altă colagenoză (lupus eritematos sistemic, sclerodermie sistemică, dermato/polimiozita, etc).

**Rituximab (original și biosimilar):** se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și 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 obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare  $\text{DAS28}$  mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a  $\text{DAS28}$  de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ( $\text{DAS } 28 \geq 3,2$ ); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea  $\text{DAS } 28$  cu  $\geq 1,2$ , cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

#### **E. Terapia cu remisiive sintetice țintite (tsDMARDs):**

- **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg o dată pe zi este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și malignitate, pentru pacienții cu vârste de  $\geq 65$  ani și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente. O doză de 4 mg o dată pe zi poate fi luată în considerare pentru pacienții care nu au obținut un control adecvat al activității bolii cu doza de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată este de 2 mg o dată pe zi pentru pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 60 ml/minut. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Doza recomandată de baricitinib trebuie

redușă la jumătate pentru pacienții aflați sub tratament cu inhibitori de OAT3 cu potențial 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 prelungită) o dată pe zi, oral. Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și 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 pacienții cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.

- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child- Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și 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 pacienții cu vârsta de  $\geq 75$  65 ani și insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și  $< 60$  ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq 60$  ml/minut). Filgotinibul trebuie administrat cu prudență la pacienții aflați 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 funcției testiculare.

#### **Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă**

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase  $\leq 1$ ;
- numărul articulațiilor tumefiate  $\leq 1$ ;
- proteina C reactivă  $\leq 1$  mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient  $\leq 2$  (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI)  $\leq 3,3$ , definit conform formulei  $SDAI = NAD28 + NAT28 + \text{evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10)} + \text{evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10)} + \text{proteina C reactivă (mg/dL)}$ .

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați 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 țintit (tsDMARDs), sau a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) sau remisiv sintetic convențional cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea 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 existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția 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 condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- upadacitinib: 15 mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- filgotinib: 200 mg/zi - se reduce doza la 100 mg o dată pe zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):



- pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

- tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

- antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

- sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

- pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

- afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

- orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

- pierderea calității de asigurat;

- în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (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 agenții anti-TNF $\alpha$  (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

- pentru agenții anti-TNF $\alpha$ : pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;

- pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/L, număr absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/L, valoare a hemoglobinei  $< 8$  g/dL, pacienți cu clearance al creatininei  $< 30$  ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.

- pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite  $< 750$  celule/mm<sup>3</sup>, număr absolut de neutrofile  $< 1000$  celule/mm<sup>3</sup>, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină  $< 8$  g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).

- pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/L, numărului absolut de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/L sau valori ale hemoglobinei  $< 8$  g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

- pentru filgotinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt temporar la pacienții la care se observă valori ale numărului absolut de neutrofile  $< 1 \times 10^9$  celule/l, numărului absolut de limfocite  $< 0,5 \times 10^9$  celule/l sau hemoglobină  $< 8$  g/dl în timpul abordării terapeutice de rutină a pacientului, pacienți cu clearance al creatininei  $< 15$  ml/minut și pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh).

### 3. Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, tromboembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF- $\alpha$ . Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevante în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;
- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;
- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt revizuite pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea periodică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților 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 și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;

- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ**

#### Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91-8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

#### Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index), dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema, Scaling, Induration, Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - anexa nr. 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: 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 funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zonă.

### Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

|                  | cap   | trunchi | m. superioare | m. inferioare |
|------------------|-------|---------|---------------|---------------|
| Eritem           |       |         |               |               |
| Indurație        |       |         |               |               |
| Descuamare       |       |         |               |               |
| subtotal parțial |       |         |               |               |
| factorul A       |       |         |               |               |
| factor corecție  | 0,1 x | 0,3 x   | 0,2 x         | 0,4 x         |
| Subtotal         |       |         |               |               |
| <b>PASI</b>      |       |         |               |               |

| 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 pacienților 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 vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI, respectiv cDLQI, IDLQI;

- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (anexa nr. 2, anexa nr. 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti-HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

#### Tratamentul pacienților 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 tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament al psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu, terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulatoriu cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu, terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (de exemplu, scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită, pe de o parte, disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen), iar, pe de altă parte, posibilitatea continuării din ambulatoriu a terapiei inițiate.

Terapia clasică sistemică se realizează, de exemplu, cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale, cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație-tintă Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe

#### **Terapiile biologice disponibile în România**

- Adalimumab - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

#### Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice, pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg

săptămânal (nota bene: pentru maximum 13 săptămâni, o singură dată). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maximum 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maximum 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (nonresponderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

#### Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maximum 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

| Greutate pacient      | Doza                                                                                                                             |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |
| ≥ 30 kg               | Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |

- Certolizumab pegol este un fragment Fab de anticorp monoclonal umanizat, recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E. coli, care a fost pegilat (atașat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în placi moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de maximum 13 săptămâni. Dacă se obține ținta terapeutică la doza crescută după cele maximum 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această țintă terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic. Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

- Etanercept - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

#### Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile 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 pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași 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 și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și 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 și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație 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 formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție 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 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub formă de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab - original și biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120 mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului, ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și 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 și 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- Ixekizumab este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

#### Adulți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți 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 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

#### Copii și adolescenți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minimum 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță 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. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

a) 25 - 50 kg - doza inițială (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 folosește seringă de 80 mg/1 ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și 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 injectia. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maximum 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.

b) > 50 kg - doza inițială (S0) - 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- Secukinumab este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

#### Adulți

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați 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 întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 90$  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 maximum 3 luni și numai o singură dată.

#### Copii și adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx



se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1. Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

| Greutatea corporală la momentul administrării dozei | Doza recomandată                            |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| < 25 kg                                             | 75 mg                                       |
| 25 până la < 50 kg                                  | 75 mg                                       |
| ≥ 50 kg                                             | 150 mg (Poate fi crescută până la 300 mg.*) |

\*) Unii pacienți 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 și IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

#### Adulți

Bimekizumab este indicat pentru tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămânile 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă nicio îmbunătățire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥ 120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienții care au obținut totuși un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată și numai pentru 3 luni.

- Ustekinumab - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal IgG1/k uman complet antiinterleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

#### Adulți

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice, incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 de săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

#### Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți

| 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 injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- Guselkumab este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1, care are ca țintă 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-severă la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- Risankizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca țintă 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-severă la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0 și 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă 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) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în

răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune, tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. Pentru pacienții cu greutate corporală  $\geq 90$  kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maximum 3 luni și numai o singură dată.

La întreruperea tratamentului trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

### **Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară 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 acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce, la rândul său, reglează descrescător răspunsul inflamator, modulând exprimarea TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast la pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții 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 obișnuită.

### **Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)**

Criterii de eligibilitate a pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI  $\geq 10$  sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI  $\geq 32$ , PSSI  $\geq 24$ , ESIF  $\geq 16$ , PGA  $\geq 3$ ) de peste 6 luni. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale, cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de exemplu, PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever;

și

- DLQI  $\geq 10$ ;

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică;

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice, după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul dintre următoarele criterii):

- a devenit neresponsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățirea scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv, îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) de la inițierea tratamentului; și îmbunătățirea

scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minimum 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15-30 mg/săptămână;
- acitretin 25-50 mg zilnic;
- ciclosporină 2-5 mg/kgc zilnic;
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minimum 4 ședințe/săptămână);

sau

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

sistemice;

sau

• pacientul prezintă riscul de a dezvolta toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu, depășirea 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 includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)**

Criterii de eligibilitate a pacienților copii (4-18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI  $\geq 10$  sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI  $\geq 32$ , PSSI  $\geq 24$ , ESIF  $\geq 16$ , PGA  $\geq 3$ ) de peste 6 luni. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale, cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de exemplu, PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever;

și

- pacientul are vârsta între 4 și 18 ani;

și

- scor cDLQI  $\geq 10$ ;

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică;

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice, după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul dintre următoarele criterii):

- a devenit neresponsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățirea scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv, îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățirea scorului cDLQI sau IDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minimum 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână;
- acitretin 0,5 - 1/kg corp zilnic;
- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic - conform RCP;
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani;

sau

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

sau

- pacientul prezintă riscul de a dezvolta toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu, depășirea 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/terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară**

Alegerea agentului biologic/moleculei mici cu acțiune intracelulară se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile preexistente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

### **Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate, iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea anexa nr. 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 și 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutorii legali (a se vedea anexa nr. 3).

### **Registrul de pacienți**

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei convenționale sistemice, la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare, precum și la modificarea terapiei.

### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapia cu molecule mici cu acțiune intracelulară**

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

- pacienți cu infecții severe active, precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;

- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care această contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);

- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist);

- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);

- orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

- PUVA - terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporină;

- infecție HIV sau SIDA;

- sarcina și alăptarea (Se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs.);
- readministrarea după un interval liber de peste 20 de săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
- afecțiuni maligne sau premaligne (Se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs.);
- boli cu demielinizare (Se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs.);
- se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (Se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs.);
- administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager;
- orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

## **EVALUAREA TRATAMENTULUI**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF, respectiv  $PGA \leq 2$ ), 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 și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de exemplu, PASI și PSSI) se ia în considerație scorul cel mai sever;

și

- scăderea cu minimum 5 puncte a scorului DLQI, cDLQI, IDLQI față de momentul inițial, cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/o moleculă mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de exemplu, sarcina, intervenție chirurgicală etc.), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția infliximab, conform rezumatului caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minimum 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor cuprinde următoarele:

1. evaluarea pretratament;
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/cu moleculă mică cu acțiune intracelulară;
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/cu moleculă mică cu acțiune intracelulară;

Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (a se vedea 3).

### 1. Evaluarea pretratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/cu moleculă mică cu acțiune intracelulară (evaluare pretratament) prin următoarele investigații:

|                                                   |                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                                 | PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) și DLQI, cDLQI, IDLQI                                                                                              |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) |                                                                                                                                                                      |
| Infecție TBC*)                                    | - testul cutanat tuberculinic sau;<br>- IGRA                                                                                                                         |
| Teste serologice                                  | - HLG, VSH<br>- creatinină, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT<br>- hepatita B (AgHBs)<br>- hepatita C (Ac anti-HVC) |
| Urină                                             | analiza urinei                                                                                                                                                       |
| Radiologie                                        | radiografie cardiopulmonară                                                                                                                                          |
| Alte date de laborator semnificative              | după caz                                                                                                                                                             |

\*) Nu este necesară pentru inițierea tratamentului cu moleculă mică cu acțiune intracelulară.

### 2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice - la 3 luni

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

|                                                   |                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                                 | PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI, cDLQI, IDLQI                                                               |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) |                                                                                                                |
| Teste serologice                                  | - HLG, VSH<br>- creatinină, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urină                                             | analiza urinei                                                                                                 |
| Alte date de laborator semnificative              | după caz                                                                                                       |

### 3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/cu moleculă mică cu acțiune intracelulară

|                   |                                                                                                                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) sau PGA ≤ 2 și DLQI, cDLQI, IDLQI (scăderea scorului cu 5 puncte) |
| Teste serologice  | - HLG, VSH<br>- creatinină, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT                                        |

|                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| Urină                                | analiza urinei |
| Alte date de laborator semnificative | după caz       |

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

|                                                   |                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                                                                                                                                        | Monitorizare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Severitatea bolii                                 | - PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) și $PGA \leq 2$       | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială)                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc. | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Infecție TBC                                      | - testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*)                                                                                             | <b>După primele 12 luni, pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Începând cu al doilea an și pentru aceștia se solicită doar avizul medicului pneumolog; pentru ceilalți pacienți, 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).</b> |
| Teste serologice                                  | HLG, VSH                                                                                                                               | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | creatinină, uree, electroliți ( $Na^+$ , $K^+$ ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT                                                          | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                   | hepatita B (AgHBs)                                                                                                                     | <b>anual</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                   | hepatita C (Ac anti-HVC)                                                                                                               | <b>anual</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Urină                                             | analiza urinei                                                                                                                         | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Radiologie                                        | radiografie cardiopulmonară                                                                                                            | <b>anual</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Alte date de laborator semnificative              | după caz                                                                                                                               | după caz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

\*) Nu este necesară pentru tratamentul cu moleculă mică cu acțiune intracelulară.

#### **Recomandări privind evaluarea infecției TBC**

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară



postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma 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 funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una dintre următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT  $\geq 5$  mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG  $\geq 0,35$  UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat  $\geq 1$  cm<sup>3</sup>, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minimum o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență), acesta poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata acestuia prin:

- monitorizarea clinică și educația 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/infirmary suspiciunii;
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință, același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog;
- pacientul care a urmat un tratament complet și corect al unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv nu necesită repetarea testului imunodiagnostic, întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, ci doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

#### **Schimbarea agentului biologic/molecule mici cu acțiune intracelulară**

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau moleculei mici cu acțiune 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 moleculă mică cu acțiune intracelulară. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași 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 reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție 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 acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

**Prescriptori:** tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatorie completarea dosarului după fiecare evaluare.

## **Anexa Nr. 1**

### **SCORUL DLQI pentru adulți și 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 afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Numele pacientului:

Semnătura pacientului:

Adresa:

Data:

Diagnostic:

Numele și parafa medicului:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața în ultima săptămână problema dumneavoastră de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de jenat sau conștient de boală datorită pielii dumneavoastră?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dumneavoastră de piele cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei și a grădinii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dumneavoastră de piele alegerea hainelor cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dumneavoastră de piele activitățile sociale sau cele de relaxare?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dumneavoastră să practicați un sport?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dumneavoastră la serviciu sau studiu?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "nu" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dumneavoastră o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dumneavoastră dificultăți cu partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dumneavoastră dificultăți sexuale?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă tratamentul pentru afecțiunea dumneavoastră, de exemplu, pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin";

- 2 pentru "mult";

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare, cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului;

2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului;

6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului;

11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului;

21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

### Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Scor:

Numele:

Vârsta:

Numele părinților:

Numele și parafa medicului:

Adresa:

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața în ultima săptămână problema dumneavoastră de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de mâncărime, rană, durere sau ai simțit nevoia de a te scărpi?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de jenat sau conștient de boală, indispus sau trist datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea relațiile cu prietenii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat haine sau încălțăminte diferită sau specială din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/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 puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de școală? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea lucrul la școală?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost vacanță? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele plăcerea vacanței?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele somnul?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat tratamentul pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin";

- 2 pentru "mult";

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare, cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0-1 = fără efect asupra calității vieții pacientului;

2-5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului;

6-10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului;

11-20 = efect important asupra calității vieții pacientului;

21-30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

## Anexa Nr. 2

### FIȘA

**de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflate în tratament cu agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară**

#### DATE GENERALE

##### Pacient:

Numele .....

Prenumele .....

Data nașterii (zi/lună/an): .../.../.....

CNP:

Adresa de corespondență/telefon .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐

Anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Numele medicului de familie + adresa de corespondență: .....

##### Medic curant dermatolog

Numele ..... Prenumele .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

### I. Comorbidități

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii).

|                                                                                                                                  | DA/NU | Data diagnosticului<br>(lună/an) | Tratament actual |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------|------------------|
| Infecții acute                                                                                                                   |       |                                  |                  |
| Infecții recidivante/persistente                                                                                                 |       |                                  |                  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice                               |       |                                  |                  |
| HTA                                                                                                                              |       |                                  |                  |
| Boala ischemică coronariană/IM                                                                                                   |       |                                  |                  |
| ICC                                                                                                                              |       |                                  |                  |
| Tromboflebită profundă                                                                                                           |       |                                  |                  |
| AVC                                                                                                                              |       |                                  |                  |
| Epilepsie                                                                                                                        |       |                                  |                  |
| Boli demielinizante                                                                                                              |       |                                  |                  |
| Astm bronșic                                                                                                                     |       |                                  |                  |
| BPOC                                                                                                                             |       |                                  |                  |
| Ulcer gastroduodenal                                                                                                             |       |                                  |                  |
| Boli hepatice                                                                                                                    |       |                                  |                  |
| Boli renale                                                                                                                      |       |                                  |                  |
| Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/><br>insulină <input type="checkbox"/> |       |                                  |                  |
| Ulcere trofice                                                                                                                   |       |                                  |                  |
| Afecțiuni sanguine - descrieți                                                                                                   |       |                                  |                  |
| Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> generale <input type="checkbox"/>                                        |       |                                  |                  |
| Reacții postperfuzionale                                                                                                         |       |                                  |                  |
| Afecțiuni cutanate                                                                                                               |       |                                  |                  |
| Neoplasme - descrieți localizarea                                                                                                |       |                                  |                  |
| Spitalizări                                                                                                                      |       |                                  |                  |
| Intervenții chirurgicale                                                                                                         |       |                                  |                  |
| Alte boli semnificative                                                                                                          |       |                                  |                  |

### II. Diagnostic și istoric psoriazis (Se va completa doar la vizita de evaluare pretratament.)

Diagnostic cert de psoriazis: anul .... luna .....

Data debutului: anul ..... luna .....

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie, cu parafa și semnătura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

**III. Terapii clasice sistemice urmate anterior** . Se completează numai la vizita de evaluare pretratament; nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei.

(În cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză.)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.) |
|------------|------|----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
|            |      |                |              |                                                                        |
|            |      |                |              |                                                                        |
|            |      |                |              |                                                                        |

\*) Termenul "reacții adverse" se referă la reacții adverse majore; de principiu, manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță majoră/confirmată (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

#### IV. Terapii clasice sistemice actuale

| Medicament | Doza actuală | Din data de | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză?<br>DA/NU |
|------------|--------------|-------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1.         |              |             |                                                                        |
| 2.         |              |             |                                                                        |

#### V. Alte tratamente actuale pentru psoriazis

| Medicament | Doză | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
|            |      |                |                                   |
|            |      |                |                                   |

#### VI. Evaluare clinică

Data: .../.../...

Greutate (kg): .... Talie (cm): ...

|                                                                                                              | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI                                                                                                    |                       |           |        |
| Scor DLQI (Se vor anexa formularele semnate de pacient și semnate și parafate de medicul dermatolog curant.) |                       |           |        |
| Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)                                                                |                       |           |        |
| Zona unghială - NAPI                                                                                         |                       |           |        |
| Zona scalpului - PSSI                                                                                        |                       |           |        |
| Zona palmoplantară - ESIF                                                                                    |                       |           |        |
| Zona genitală - PGA                                                                                          |                       |           |        |
| Psoriasis inversat - PGA                                                                                     |                       |           |        |

## VII. Evaluare paraclinică

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maximum 45 de zile în original sau copie autenticată prin semnătura și 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 necesară pentru inițierea tratamentului cu moleculă mică cu acțiune intracelulară.

## VIII. Tratamentul biologic/cu moleculă mică cu acțiune intracelulară propus

Inițiere ☐ Continuare ☐

Agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială) .....  
(DCI) .....

|   | Interval        | Data administrării | Doza | Mod de administrare |
|---|-----------------|--------------------|------|---------------------|
| 1 | Vizita inițială | 0                  |      |                     |

|   |                                                     |  |  |  |
|---|-----------------------------------------------------|--|--|--|
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni |  |  |  |
|---|-----------------------------------------------------|--|--|--|

Continuarea terapiei cu agent biologic/moleculă mică cu acțiune intracelulară (control efectuat de la prima evaluare a eficacității clinice - la interval de 6 luni)

Agent biologic/Moleculă mică cu acțiune intracelulară (denumire comercială) ..... (DCI)

.....

Doză de continuare .....

Interval de administrare .....

Mod de administrare .....

Schimbarea agentului biologic ☐

Agent biologic/Moleculă mică cu acțiune intracelulară inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....

Agent biologic nou-introdus/Moleculă mică cu acțiune intracelulară inefficient/ineficientă (denumire comercială) ..... (DCI) .....

|   | Interval                                            | Data administrării | Doza | Mod de administrare |
|---|-----------------------------------------------------|--------------------|------|---------------------|
| 1 | Vizita inițială                                     | 0                  |      |                     |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 6 luni |                    |      |                     |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/cu moleculă mică cu acțiune intracelulară vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....  
.....

**IX. Reacții adverse (RA)** legate de terapia psoriazis (Descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat. Vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

**X. Complanța la tratament:**

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

**XI. Concluzii, observații, recomandări**

.....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc obligatoriu în Registrul național de psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul național de psoriazis și a pacienților care au terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultație, rețeta etc.), pentru a avea dovada eligibilității acestuia.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la 6 luni de la inițierea terapiei biologice/cu moleculă mică cu acțiune intracelulară și 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 toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete de externare, fișe de ambulatoriu, rezultatele analizelor medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ al pacientului adult

### DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata, ....., menționez că mi-au fost explicate pe înțelesul meu diagnosticul și planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiei administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină, și îmi asum și îmi însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, inclusiv a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru pacienți) Declar pe propria răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermatovenerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ....

Pacient (Completați cu majuscule.)

Numele .....

Prenumele .....

Semnătura pacientului: .....

Data: .../.../.....

Medic (Completați cu majuscule.)

Numele.....

Prenumele.....

Semnătura și parafa medicului: .....

### Anexa Nr. 3

#### FIȘĂ

de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4-18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci, aflat în tratament cu agent biologic

#### Pacient

Numele .....

Data nașterii:

Prenumele .....

CNP:

Adresa .....

Telefon .....

#### Medic curant dermatolog

Numele ..... Prenumele .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: Semnătura:

### I. Comorbidități

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la fiecare rubrică, iar dacă răspunsul este DA, furnizați detalii).

|                                                                                                                                  | DA/NU | Data diagnosticului (lună/an) | Tratament actual |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------|
| Infecții acute                                                                                                                   |       |                               |                  |
| Infecții recidivante/persistente                                                                                                 |       |                               |                  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice                               |       |                               |                  |
| HTA                                                                                                                              |       |                               |                  |
| Boala ischemică coronariană/IM                                                                                                   |       |                               |                  |
| ICC                                                                                                                              |       |                               |                  |
| Tromboflebită profundă                                                                                                           |       |                               |                  |
| AVC                                                                                                                              |       |                               |                  |
| Epilepsie                                                                                                                        |       |                               |                  |
| Boli demielinizante                                                                                                              |       |                               |                  |
| Astm bronșic                                                                                                                     |       |                               |                  |
| BPOC                                                                                                                             |       |                               |                  |
| Ulcer gastro-duodenal                                                                                                            |       |                               |                  |
| Boli hepatice                                                                                                                    |       |                               |                  |
| Boli renale                                                                                                                      |       |                               |                  |
| Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/><br>insulină <input type="checkbox"/> |       |                               |                  |
| Ulcere trofice                                                                                                                   |       |                               |                  |
| Afecțiuni sanguine - descrieți                                                                                                   |       |                               |                  |
| Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> generale <input type="checkbox"/>                                        |       |                               |                  |
| Reacții postperfuzionale                                                                                                         |       |                               |                  |
| Afecțiuni cutanate                                                                                                               |       |                               |                  |
| Neoplasme - descrieți localizarea                                                                                                |       |                               |                  |
| Spitalizări                                                                                                                      |       |                               |                  |
| Intervenții chirurgicale                                                                                                         |       |                               |                  |
| Alte boli semnificative                                                                                                          |       |                               |                  |

### II. Diagnostic și istoric psoriazis (Se va completa doar la vizita de evaluare pretratament.)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ..... luna .....

Data debutului: anul ..... luna .....

La inițierea tratamentului se va anexa și buletinul de analiză histopatologic, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

### III. Terapii clasice sistemice urmate anterior - Se completează numai la vizita de evaluare pretratament;

nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei.

(În cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză.)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data întreruperii | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat) |
|------------|------|----------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|            |      |                |                   |                                                                                         |
|            |      |                |                   |                                                                                         |
|            |      |                |                   |                                                                                         |

În caz de intoleranță majoră/confirmată (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

#### IV. Terapii clasice sistemice actuale

|    | Doza actuală | Din data de | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU |
|----|--------------|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1. |              |             |                                                                     |
| 2. |              |             |                                                                     |

#### V. Alte tratamente actuale pentru psoriazis

| Medicament | Doza | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
|            |      |                |                                   |
|            |      |                |                                   |

#### VI. Evaluare clinică

Data: ../../.....

Greutate (kg): ... Talie (cm): ...

|                                                                                    | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI                                                                          |                       |           |        |
| Scor cDLQI (Se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorii legali.) |                       |           |        |
| 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 maximum 45 de zile, în original sau copie autenticată

prin semnătura și 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

Inițiere ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

|   |                                                     | Interval | Data administrării | Doza | Mod de administrare |
|---|-----------------------------------------------------|----------|--------------------|------|---------------------|
| 1 | Vizita inițială                                     | 0        |                    |      |                     |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni |          |                    |      |                     |

Continuarea terapiei cu agent biologic (control efectuat de la prima evaluare a eficacității clinice - la interval de 6 luni de la inițiere și 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 inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) ..... (DCI)

.....

Agent biologic nou-introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....

|   |                                                     | Interval | Data administrării | Doza | Mod de administrare |
|---|-----------------------------------------------------|----------|--------------------|------|---------------------|
| 1 | Vizita inițială                                     | 0        |                    |      |                     |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni |          |                    |      |                     |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....  
.....

**IX. Reacții adverse (RA)** legate de terapia psoriazis (Descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat. Vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat.):

.....

**X. Complanța la tratament:**

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

**XI. Concluzii, observații, recomandări**

.....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și 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 toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete de externare, fișe de ambulatoriu, rezultatele analizelor medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

## CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul .....,

CNP copil:

Subsemnării .....,

- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB > 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.

- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

## 1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

### • Entecavir

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi

- Durata terapiei: - până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Situații în care este indicat Entecavir față de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani

- boala osoasă (situații clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)

- boli renale (rata filtrării glomerulare  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , albuminurie  $> 30 \text{ mg/24 h}$ , fosfat seric  $< 2.5 \text{ mg/dl}$ , hemodializă)

### Observații

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul creatininei (tabel 1)

### • Tenofovir

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

### Observații

În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale.

Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir.

Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

• **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență și reacțiile adverse renale frecvente.

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității

• **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență. Doar în situații speciale: reacții adverse, intoleranță sau contraindicații de administrare Entecavir sau Tenofovir.

- Doza recomandată: 100 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

**Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinină**

|              |             |          |           |
|--------------|-------------|----------|-----------|
| Clearance-ul | Entecavir*) | Adefovir | Tenofovir |
|--------------|-------------|----------|-----------|

| creatininei<br>(ml/min)                                 | Pacienți naivi la ANN              | Pacienți cu rezistență<br>la lamivudină sau<br>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<br>48 h   | 0,5 mg/zi sau 1 mg la<br>48 h                                      | 10 mg la 48 h                    | 245 mg la 48 h      |
| 10 - 29                                                 | 0,15 mg/zi sau 0,5 mg la<br>72 h   | 0,3 mg/zi sau 1 mg la<br>72 h                                      | 10 mg la 72 h                    | 245 mg la 72 - 96 h |
| < 10                                                    | 0,05 mg/zi sau 0,5 mg la<br>7 zile | 0,1 mg/zi sau 1 mg la 7<br>zile                                    | Nu se recomandă                  | Nu se recomandă     |
| pacienți<br>hemodializați**) sau dializă<br>peritoneală | 0,05 mg/zi sau 0,5 mg la<br>7 zile | 0,1 mg/zi sau 1 mg la 7<br>zile                                    | 10 mg la 7 zile,<br>după dializă | 245 mg la 7 zile    |

\*) La doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor.

\*\*) În zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă.

• **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a\*)**

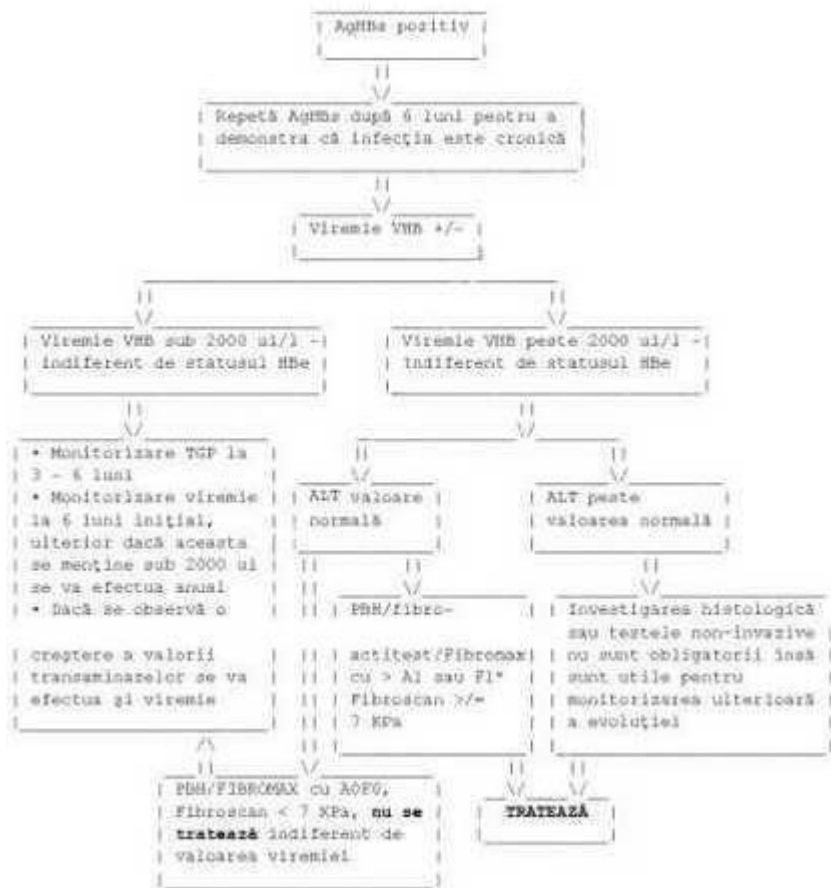
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

\*) Ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon.

### 1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig. 1)

**Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică inițială**





#### 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**

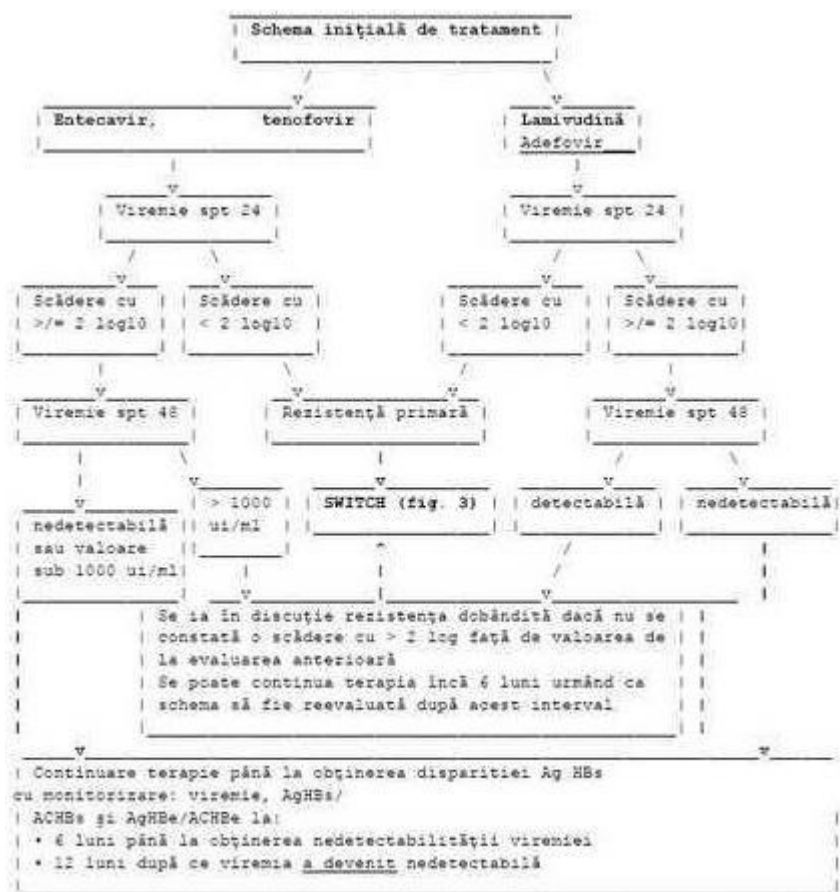
| Tip de răspuns      | Definiție                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lipsă de răspuns    | Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 1 log <sub>10</sub> după 12 spt de terapie<br>Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 2 log <sub>10</sub> după 24 spt de terapie                                                                                        |
| Răspuns virusologic | Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie                                                                                                                                                                                                              |
| Răspuns parțial     | Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie                                                                                                                                              |
|                     | - pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale                                                                           |
|                     | - rezistența la lamivudină - ideal a se administra tenofovir.                                                                                                                                                                                             |
|                     | - pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | <p>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 tendința la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log10 față de valoarea anterioară terapiei.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rezistența la entecavir - switch la tenofovir</li> <li>- rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir</li> </ul> |
| Breakthrough virusologic | creșterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV față de nadir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

- Evaluarea răspunsului inițial 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 rezistență primară și se oprește tratamentul.
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virusologic astfel:
  - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabile
  - Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă
 Această evaluare va cuprinde:
  - ALT;
  - AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
  - ADN-VHB.
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariția Ag HBs
  - Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienții cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obține ADN-VHB nedetectabil și seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienți se poate continua tratamentul până la dispariția AgHBs.
  - Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienții non-cirofici la care s-au realizat cel puțin 3 ani de supresie virală susținută și numai dacă acești pacienți pot fi monitorizați foarte atent după oprirea tratamentului antiviral
  - Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
  - Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
  - Dispariția AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după șase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariția 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 rezistenței la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

**Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenței 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             | Definiție                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lipsa de răspuns</b>    | • la pacienții cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săptăm. de tratament                                                      |
| <b>Răspuns virusologic</b> | • scăderea viremiei cu cel puțin 2 log <sub>10</sub> față de valoarea inițială după 24 spt de tratament<br>• viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie |
| <b>Răspuns serologic</b>   | • seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi<br>• seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi                                                      |

• **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și Ac HBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 săptăm. post-terapie
- verificarea viremiei la 24 săptăm., la 48 săptăm și la 24 săptăm. după terminarea terapiei
- inițierea 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 inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)

• **Evaluare în timpul terapiei:**

- Urmărire lunară hemoleucograma completă și ALT, TSH la 3 luni

• **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**

- se va face la 6 luni și la 12 luni de la sfârșitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum și evaluarea activității necroinflamatorii și fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de inițiere a tratamentului antiviral.

## **2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI**

### **Categorii de pacienți pretratați:**

#### **I. Pacienți pretratați cu lamivudină**

##### **Criterii de includere în tratament:**

- Identice cu pacienții naivi

##### **a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistența la lamivudină)**

##### **Opțiuni terapeutice**

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 1 mg/zi\*)
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

\*) În cazul pacienților cu eșec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudină (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -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. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină**

### **Criterii de includere în tratament:**

- Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

#### **Opțiuni terapeutice**

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -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 și în cazul pacienților naivi.

## **II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici**

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

## **III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a**

### **Criterii de includere în tratament:**

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții 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)

### **Opțiuni terapeutice**

#### **• Entecavir**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi
  - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- sau

#### **• Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

• **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.

- Doza recomandată: 10 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

• **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

### **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină**

• Se vor verifica ALT și 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. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

• Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și 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

#### **Opțiuni terapeutice**

- **Entecavir**

- Doza recomandată - 1 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.

sau

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: - indefinit.

Pacienții vor fi monitorizați atent pentru a depista la timp apariția unor reacții adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică și disfuncția renală.

#### **Evaluarea răspunsului la tratament:**

- Se vor verifica ALT și 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. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

### **5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC**

- În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici

- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât și tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleași condiții ca în cazul monoinfecției VHB

- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe și încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C și încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecției virale B.

- Pacienții cu Ag HBs negativ și anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizați și testați pentru reactivarea VHB în caz de creștere a transaminazelor.

### **6. COINFECTIE VHB-HIV**

#### **Criterii de includere în tratament:**

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

#### **6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criterii de inițiere a terapiei HAART**

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

#### **Opțiuni terapeutice**

- **Interferon pegylat  $\alpha$ -2a**

- Doza recomandată: 180  $\mu$ g/săptămână,

- Durata terapiei: 12 luni

sau

- **Adefovir**

- Doza recomandată: 10 mg/zi

- Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

## **6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criterii de inițiere a terapiei antivirale față 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) și HIV;

- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;

- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

**Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB > 1 log<sub>10</sub> copii/ml față de nadir;**

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirusul la schema ARV;

- pot fi alese entecavirul sau adefovirusul.

## **6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi**

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;

- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

## **7. COINFECTIE VHB + VHD**

### **7.1. Pacient naiv**

Se pot descrie trei situații distincte în coinfecția VHB + VHD: (fig. 5)

a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă

b. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă și viremie VHD detectabilă

c. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

Infecție VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la acești pacienți; trebuie evaluați pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luați în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

### **7.1.a. Terapie în situația în care viremia VHB > 2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă**

Pacienții coinfectați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfectați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

### **7.1.b. Terapie în situația în care viremia VHB este detectabilă sau nedetectabilă și 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 și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

- vârstă

- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecție B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

#### **Opțiuni 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 pacienții non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 și 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 și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și 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 pacienți. Se inițiază 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 pacienților ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).
- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/imunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți 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 și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN

- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - 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 iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

#### **Opțiuni terapeutice**

- **Entecavir:**

- Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi

- Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

### **9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC**

#### **9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI**

##### **9.1.1. Criterii de includere în tratament:**

- Vârsta mai mare de 3 ani

- Copii cu greutate  $\geq 32,6$  kg pentru terapia cu Entecavir

- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate  $\geq 35$  kg pentru terapia cu Tenofovir

- biochimic:

- ALT  $\geq 2 \times N$

- virusologic:

- AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări

- Indiferent de prezența sau absența AgHBe

- IgG antiHVD negativ;

- ADN-VHB  $\geq 2000$  UI/ml

- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie  $> 2000$  ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.

- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 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  $\alpha$ -2b\*)**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m<sup>2</sup>/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 soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- **Tenofovir**

**Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate  $\geq 35$  kg**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

- **Entecavir**

**Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg**

- Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
- Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

**Observații:**

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică
- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

**9.1.3. Decizia terapeutică inițială** - se va ține cont de același algoritm ca și 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 pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie  $< 2000$  ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log<sub>10</sub>, sau la end of treatment viremia este  $> 2000$  ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

**Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:**

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie

- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log10, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 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 conținând interferon**

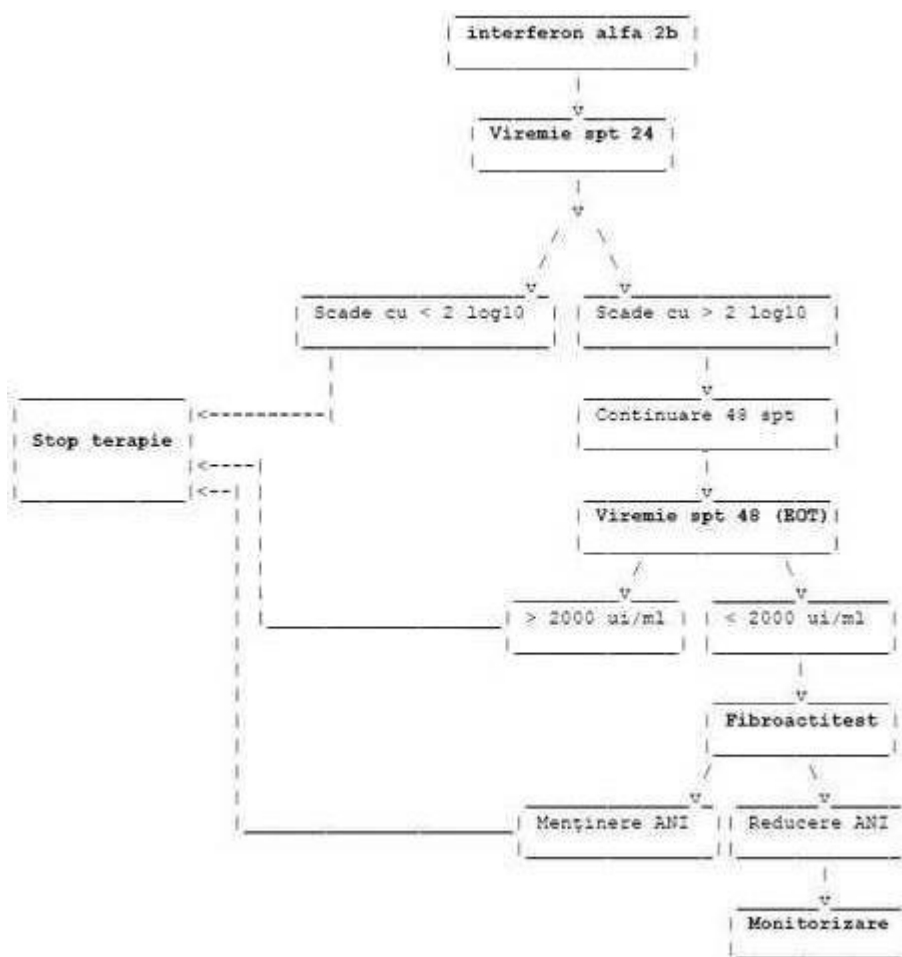
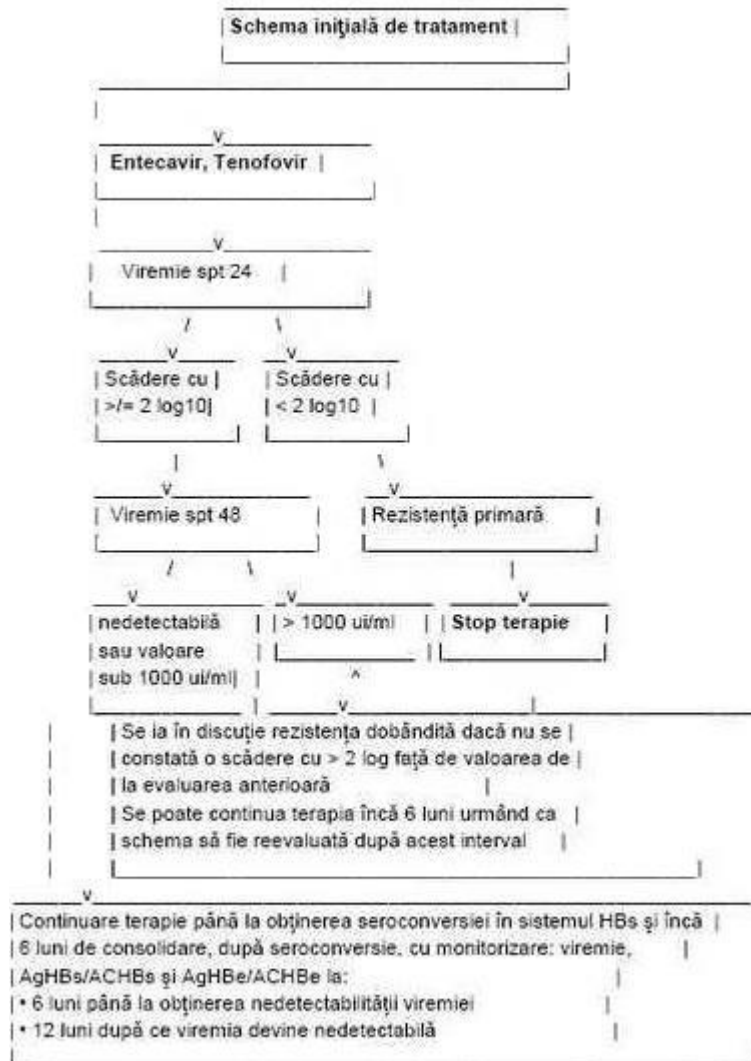


**Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici**



În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală și dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

## 9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

### Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi

## 9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

## 9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

## 9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

## **9.6. COINFECTIE VHB-HIV - fără criterii de inițiere a terapiei ARV**

### **Criterii de includere în tratament:**

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

#### **9.6.1. Tratament doar pentru VHB**

##### **Schema de tratament**

- **Interferon standard  $\alpha$ -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m<sup>2</sup>/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 inițiere a terapiei antivirale față 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) și HIV;

#### **9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi**

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

## **9.7. COINFECTIE VHB + VHD**

### **Criterii de includere în tratament:**

- biochimic:

- ALT  $\geq 2 \times N$ .

- virusologic:

- AgHBs pozitiv;

- AgHBe pozitiv/negativ;

- IgG anti-HVD pozitiv;

- ADN - VHB pozitiv sau negativ;

- ARN - VHD pozitiv.

- vârsta - peste 3 ani

• Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB  $> 2000$  ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație 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  $\alpha$ -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m<sup>2</sup>/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 și/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

## **10. Pacienți cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic**

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția 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 și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

### **10.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic**

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenți, cu rate reduse de rezistență, pe toată perioada vieții 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.
- Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.
- În cazul reinfecției 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 primește 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 primește 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. Pacienți 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 funcție 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.

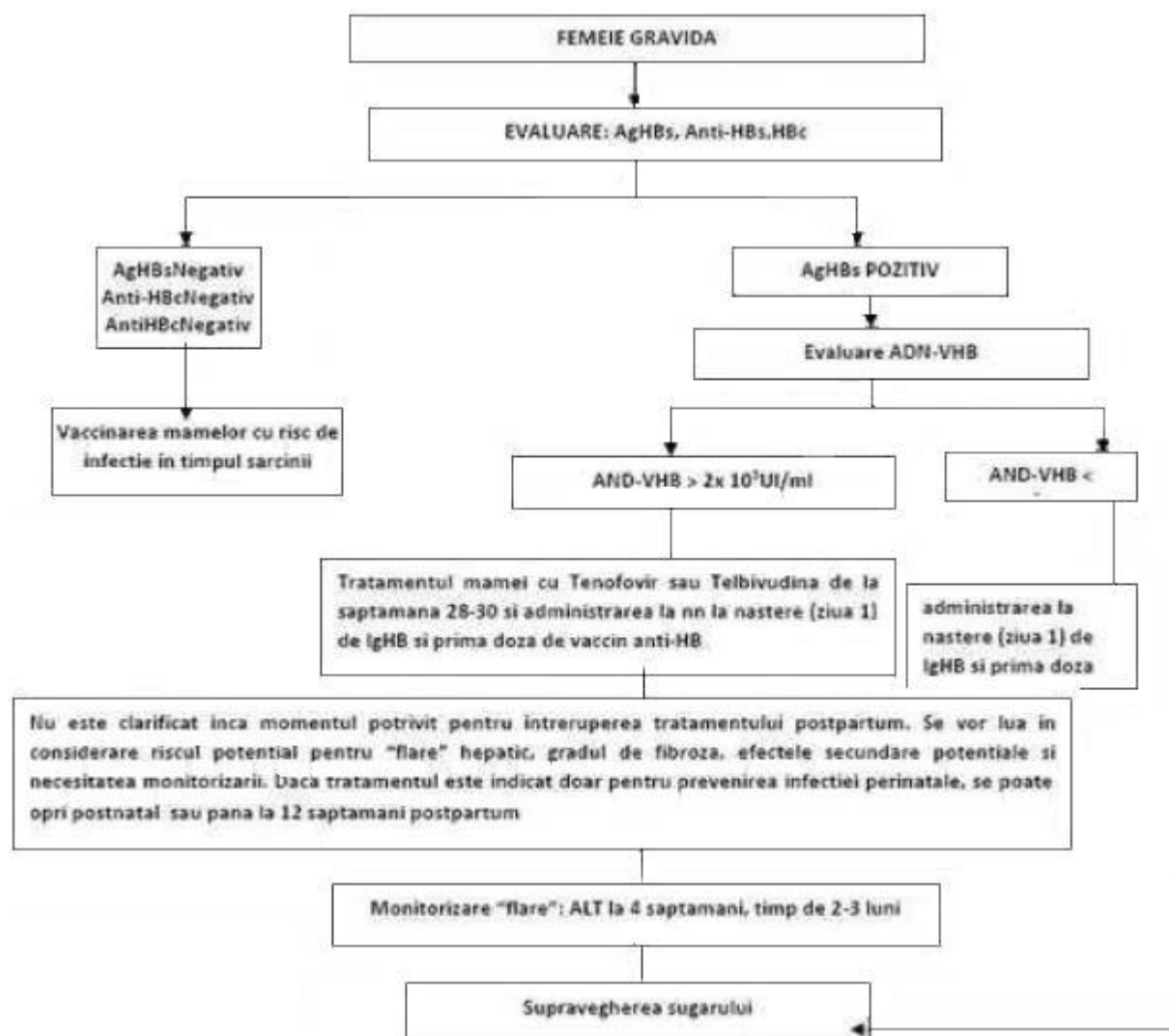
## **11. Tratamentul Hepatitei B la gravide**

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV și au factori de risc pentru această infecție trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii și cele fără testare AgHBs inițială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naște;

- Se recomandă screeningul și vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăților tratamentului în timpul gravidității, teratogenității unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilității transmiterii infecției la făt dar și asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecției la femeia gravidă sunt telbivudina și tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranță în sarcină și barierei genetice înalte.
- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză și cu valori normale sau ușor crescute ale ALAT și care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naștere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecției cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT și care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepția.
- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
  - Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit și 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 infecției la făt:
  - Imunizarea pasivă și activă a nou-născutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare
  - Dacă mama este AgHBs pozitivă și cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) și/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 și pasivă a nou-născutului la naștere.
  - Medicația antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama dorește să alăpteze sau până la 3 luni după naștere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naștere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
- Toți copiii născuți din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV și vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni și la 6 luni după naștere)
- Copiii născuți din mame AgHBs - pozitive vor fi testați pentru AgHBs și Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

## **ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECȚIEI CU VHB LA GRAVIDE**





## 12. Medici prescriptori

Inițierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecțioase, nefrologie (doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatice), gastroenterologie pediatrică și pediatrie cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripția ulterioară va fi efectuată de către medicul care a inițiat 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 și 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 ruriotocog 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 poziției nr. 21 cod (M003M): OSTEOPOROZĂ -  
ACIDUM ALENDRONICUM\*\*;  
ACIDUM RISEDRONICUM\*\*;  
ACIDUM ZOLENDRONICUM\*\*;  
COMBINAȚII (ACIDUM ALENDRONICUM +  
COLECALCIFEROLUM)\*\*;  
DENOSUMABUM(Prolia)\*\*;  
TERIPARATIDUM\*\*(original și biosimilar)**

Notă: Pentru DCI Denosumabum (Prolia) și DCI Teriparatidum există protocoale terapeutice separate și nu se prescriu în cadrul Programului național de boli endocrine - tratamentul medicamentos al pacienților cu osteoporoză

## **I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ**

Osteoporoza este o afecțiune endocrină scheletică, sistemică, silențioasă și endemică având următoarele caracteristici conform OMS:

- masa osoasă deficitară;
- deteriorarea microarhitecturii țesutului osos;
- creșterea gradului de fragilitate, elemente ce induc degradarea calității osoase și creșterea riscului de fractură.

Incidența fracturilor este de 2 - 4 ori mai mare la femei decât la bărbați, estimându-se că una din trei femei care vor atinge vârsta de 50 de ani va suferi o fractură osteoporotică pe perioada de viață rămasă. În ultimii ani s-a realizat că osteoporoza la bărbați nu este atât de rară precum se credea. De fapt, mai mult de 20% din toate fracturile de șold apar la bărbați, iar incidența fracturilor vertebrale este de aproximativ jumătate din cea raportată la femei. O treime din fracturile de șold apar la bărbați, iar la vârsta de 60 de ani riscul de fracturi la bărbați se apropie de cel al femeilor. Datorită impactului medical și socio-economic al osteoporozei, această boală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, care se va agrava în viitor, ca urmare a creșterii rapide a populației vârstnice, făcând din tratamentul preventiv și curativ o preocupare majoră.

Importanța clinică a osteoporozei este dată de apariția fracturilor de antebraț, de corp vertebral și de șold. Cea mai gravă este fractura de șold, ca urmare a morbidității sale crescute, a mortalității care i se asociază și a costului ridicat al serviciilor de sănătate. Fracturile vertebrelor, antebrațului și ale părții superioare a humerusului stau de asemenea la baza unei morbidități considerabile și, fiind întâlnite mai des decât fracturile de șold, au consecințe dificile și de durată asupra calității vieții. Celelalte fracturi sunt la fel de frecvente în cazul osteoporozei, dar sunt mai puțin importante.

Factorii de risc pentru fractura osteoporotică includ (dar nu se limitează la) creșterea vârstei, sexul feminin, postmenopauză pentru femei, hipogonadism sau insuficiență ovariană prematură, greutate corporală scăzută, antecedente de fractură de șold 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), deficiență de vitamina D, aport scăzut de calciu, hipercifoză, cădere și 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 și agonistii hormonilor care eliberează gonadotropina.

Osteoporoza este o problemă de sănătate publică în continuă creștere, cu consecințe majore asupra stării de sănătate a populației vârstnice care are un important impact asupra calității vieții pacienților pe de o parte, pe de altă parte impact considerabil social și economic.

Obiectivul real al tratamentului osteoporozei constă în:

1. Reducerea riscului de fractură asociate acestei boli
2. Îmbunătățirea calității vieții pacienților diagnosticați cu osteoporoză

Evaluarea calității osoase este foarte importantă pentru stabilirea managementului pacienților cu osteoporoză. Datorită faptului că evaluarea determinantilor acesteia este dificil de realizat în mod curent, cu excepția markerilor turnoverului osos și a determinării densității minerale osoase, în absența 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 și pentru stabilirea riscului de fractură și monitorizarea terapiei.

Cea mai fiabilă metodă de evaluare a DMO este DXA (absorbțimetria duală cu raze X). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit osteoporoza exclusiv pe baza scorului T, ca reducerea DMO sub 2,5 deviații standard față de media adultului tânăr de același sex

#### **Definiția OMS a osteoporozei**

|                                  |                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------|
| Normal                           | Scor T >- 1 DS                              |
| Osteopenie                       | Scor T între - 1 și - 2,5 DS                |
| Osteoporoză                      | Scor T ≤- 2,5 DS                            |
| Osteoporoza severă sau instalată | Scor T ≤- 2,5 DS cu fractură de fragilitate |

**Stratificarea pacienților în funcție de riscul de fractură** - metoda actuală de selectare a pacienților pentru intervenția terapeutică:

**Risc foarte crescut** de fractură au pacienții cu:

- fractură de fragilitate în ultimele 12 luni
- fracturi multiple osteoporotice
- fracturi de fragilitate la cel puțin 12 luni de la inițierea 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, șold total sau colul femural; treimea distală a radiusului poate fi luată în calcul în cazuri selectate, când evaluarea densitometrică a regiunilor menționate 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](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 pacienți: femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani și 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 și - 2,5 DS și probabilitate mare de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1)

**Risc scăzut** de fractură au pacienții femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani:

- fără fracturi
- cu scor T  $> -2,5$  DS și probabilitate mică de fractură prin calcularea FRAX-ului (vezi anexa 1).

**Evaluarea DMO prin DXA trebuie făcută la următoarele categorii de pacienți:**

- 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 ( $\geq 3$  luni)
  - Alte femei perimenopauzale sau postmenopauzale cu factori de risc pentru osteoporoză dacă se iau în considerare intervențiile farmacologice:
    - Greutate corporală redusă (indice de masă corporală  $< 20 \text{ kg/m}^2$ )
    - Terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi ( $\geq 3$  luni)
    - Antecedente familiale de fractură osteoporotică
    - Menopauză precoce
    - Fumatul actual
    - Consumul excesiv de alcool
  - Osteoporoză secundară
  - Bărbați peste 70 ani
- Managementul osteoporozei include:
- Măsuri generale privind exercițiul fizic și prevenția căderilor
  - Nutriție adecvată, cu aport corect proteic; suplimentare cu calciu și vitamina D; în cazul afectării funcției renale (pacienți peste 65 de ani, IRC moderată sau severă) este recomandat înlocuirea suplimentelor de colecalciferol cu metaboliți activi ai vitaminei D (alfacalcidol, calcitriol)
  - Tratament farmacologic.

## **II. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT ANTIOSTEOPOROTIC**

### **1. CRITERII DE INCLUDERE**

- a) Pacienți (femei în postmenopauză sau bărbați peste 50 de ani) diagnosticați cu osteoporoză: scor T mai mic sau egal cu - 2,5 DS
- b) Pacienți cu fractură osteoporotică vertebrală sau de șold
- c) Pacienți cu scor T între - 1 și - 2,5 DS și fractură de fragilitate la nivelul humerusului (în zona proximală), pelvis, antebraț
- d) Pacienți cu scor T între - 1 și - 2,5 DS și probabilitate mare de fractură majoră osteoporotică (prin calcularea FRAX-ului) peste limita superioară a intervalului de risc echivalent cu prezența unei fracturi de fragilitate (calculată prin simulare pe FRAX sau vezi anexa 1 coloana risc crescut).

**Factorii de risc incluși în calculatorul FRAX sunt următorii, cu definițiile aferente (acestea pot fi accesate și pe pagina FRAX**  
(<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=ro>)

| Factorii de risc incluși în calcularea FRAX (WHO) | Caracteristici                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vârsta                                            | > 40 ani                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sexul                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IMC (indice de masă corporală)                    | Calculat în baza înălțimii (cm) și a greutății corporale (kg)                                                                                                                                                                                                                                   |
| Istoric familial de fractură de șold              | Fractura de șold la unul dintre părinți                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Fractura de fragilitate în antecedente            | Inclusiv fractura vertebrală la radiografie                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tratament cu glucocorticoizi                      | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici $\geq 7,5$ mg/zi prednison sau echivalent                                                                                                                                                                            |
| Artrita reumatoidă                                | Diagnostic confirmat                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Fumatul activ                                     | Pacient fumător în prezent                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Consumul de alcool                                | Mai mult sau egal 3 unități pe zi                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Osteoporoza secundară                             | Pacientul prezintă o afecțiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism sau menopauză precoce, malnutriție cronică, malabsorbție, boală hepatică cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

FRAX® estimează o probabilitate la 10 ani de fractură de șold și osteoporotică majoră (șold, coloană vertebrală, humerus sau antebraț). Scorul FRAX se va calcula incluzând densitatea minerală osoasă la nivelul șoldului și 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](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf)

Interpretarea scorului FRAX se va face în contextul țării noastre ([anexa 1](#)).

**Parametrii de evaluare minimă și obligatorie** pentru inițierea 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](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/charts/Chart_RO_ost_wom_bmd.pdf)) interpretarea acestuia se va face în contextul caracteristicilor țării 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 inițierea tratamentului cu agenți terapeutici antiosteoporotici dacă se suspectează o cauză secundară de osteoporoză prin determinarea în funcție de caz:

- TSH, fT4
- Parathormon seric

- cortizol liber urinar sau teste adiționale statice și dinamice pentru diagnosticul hipercorticismului

- LH, FSH, prolactină, estradiol la femeie, testosteron la bărbat
- alte teste pentru cauze secundare de osteoporoză

## 2. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu contraindicații sau intoleranți la tratamentul cu agenți terapeutici antiosteoporotici
- conform RCP pentru fiecare agent terapeutic anti-osteoporotic.
  - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## III. TRATAMENT

Tratamentele farmacologice pentru osteoporoză includ:

- **Bifosfonați:** 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 și suplimentar, precum și vitamina D sunt, de asemenea, utilizate pentru tratament.

**Terapii antirezorbtive:** bifosfonații, denosumab (Prolia), estrogenii, STEAR, SERM

**Terapie anabolică:** teriparatidul

**Teriparatidul și denosumabul (Prolia) se vor administra conform protocoalelor terapeutice aprobate.**

**Schema de administrare** este specifică fiecărui produs în parte conform recomandărilor medicale, în funcție 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                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Măsurile dietetice, calciul, 235 lendro D</b> | Optimizarea statusului calciului și vitaminei D                                                           | Optimizarea statusului calciului și vitaminei D                        | Optimizarea statusului calciului și vitaminei D                                                                                                                                    |
| <b>Exerciții fizice</b>                          | Exerciții fizice adecvate                                                                                 | Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor                      | Exerciții fizice adecvate și prevenirea căderilor                                                                                                                                  |
| <b>Tratament</b>                                 | Modificări ale stilului de viață<br>Se poate lua în calcul terapia hormonală de menopauză, STEAR sau SERM | Terapie antirezorbtivă (bifosfonați, denosumab (Prolia) <sup>1</sup> ) | Terapie antirezorbtivă (denosumab (Prolia) <sup>1</sup> , zoledronat, 235 lendronate, risedronat)/<br>Terapie anabolică (teriparatidul <sup>1</sup> ) urmată de antirezorbtiv osos |

<sup>1</sup>) Denosumab (Prolia) și teriparatid se prescriu conform protocoalelor specifice.

## IV. CONTRAINDICAȚII

A se consulta rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare agent terapeutic în parte din arsenalul farmacologic al osteoporozei

## V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

**Osteonecroza de mandibulă (ONM)** definită ca prezența osului expus în regiunea maxilo-facială care nu s-a vindecat în decurs de 8 săptămâni după identificarea de către un profesionist din domeniul sănătății.

Factorii de risc includ afecțiuni patologice dentare, invazive, proceduri dentare și igienă dentară deficitară. Un examen oral trebuie făcut la pacienții care sunt luați în considerare pentru tratament cu agenți anti-rezorbtivi (bifosfonați, denosumab).

**Fractura atipică de femur (FAF)** definită ca fractură subtrohanteriană, eveniment care pare a fi asociat cu utilizarea bifosfonaților pe termen lung, (terapie > 5 ani)

Este important de menționat că numărul de fracturi care sunt prevenite prin tratamentul antirezorbtiv depășește cu mult riscul de ONM sau FAF.

După o terapie de peste 3 - 5 ani cu bifosfonați, 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 și creșterea riscului de fractură, situație 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 vieții unui pacient.

După încetarea tratamentului cu teriparatid, este recomandată terapie cu un agent antirezorbtiv, cum ar fi denosumab, bifosfonați, sau raloxifen, pentru a preveni pierderea masei osoase și a eficacității anti-fracturare (vezi protocolul specific cu Teriparatid).

Dacă tratamentul cu denosumab este întrerupt, pacienții trebuie trecuți pe o terapie antirezorbtivă alternativă (vezi protocolul specific Denosumab).

## VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților inițiați pe tratament cu agenți terapeutici antiosteoporotici în cadrul programului național 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 funcție de decizia medicului curant, de preferat pe același aparat

- analize biochimice - calcemie, fosfatemie, proteine totale, enzime hepatice, creatinină, ionogramă sanguină, calciuria, fosfataza alcalină la 6 luni

Diagnosticul și urmărirea evoluției pacienților 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 investigație de screening, care poate orienta către riscul de fractură).

Serviciile de urmărire și tratament multidisciplinare (denumite în continuare Fracture Liaison Services - FLS) sunt programe de coordonare a osteoporozei și programe de îngrijire, care oferă un sistem de evaluare și gestionare a femeilor și bărbaților în vârstă care au suferit o fractură de fragilitate. Aceste centre de expertiză trebuie să se formeze și în România, deoarece majoritatea pacienților care prezintă fracturi de fragilitate nu beneficiază de o evaluare și tratament adecvat; aceste centre specializate abordează într-un mod sistematic și integral: identificarea cazurilor, evaluarea riscului de fracturi suplimentare și necesitatea unui tratament. Un coordonator dedicat trebuie să lucreze îndeaproape cu pacientul, medicul de asistență primară, departamentul de ortopedie și traumatologie, specialistul endocrinolog, reumatolog etc.



## VII. CRITERII PENTRU SCHIMBAREA AGENTULUI TERAPEUTIC

În condițiile ineficienței terapeutice definite ca:

- apariția unei fracturi de fragilitate după cel puțin un an de tratament
  - scor T mai mic comparativ cu cel inițial, cu pierdere de masă osoasă de cel puțin 5% la coloana vertebrală lombară și respectiv 4% la nivelul colului femural documentată prin evaluări seriate DXA ale densității minerale osoase (pierderi mai mari decât LSC - least significant changes - modificările minime semnificative pe situsurile scheletale respective)
- se va schimba produsul, condiție valabilă pentru oricare din preparatele medicamentoase antiosteoporotice.

Întreruperea tratamentului în cazul unor reacții adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului endocrinolog, ținând cont de întreaga conduită de tratament urmată de fiecare pacient.

În cazul unei complianțe scăzute la tratament se va recomanda un alt agent terapeutic anti-osteoporotic.

## IX. MEDICI PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului pentru pacienții înrolați în Programul național de boli endocrine se face de către medici cu specialitatea endocrinologie din unitățile de specialitate prin care se derulează acest program. Pentru acidum alendronicum, acidum risedronicum și combinații (acidum alendronicum + colecalciferolum) care se pot prescrie și pe sublista B din anexa la H.G. nr. 720/2008 republicată cu modificările și completările ulterioare, medicii de familie pot continua tratamentul pe bază de recomandare medicală (în baza scrisorii medicale), situație în care pacientul **nu mai beneficiază de aceste medicamente în cadrul Programului național 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 poziției nr. 22, cod (N025G): DUREREA NEUROPATĂ**

Tratamentul durerii neuropate este unul complex care asociază atât tratament medicamentos cât și non-medamentos.

În funcție 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, duloxetine, venlafaxine, gabapentin, pregabaline, derivați opioizi puternici și tramadol (clasa I, nivel A de evidențe)

b. Medicația trebuie inițiată cu doze mici crescătoare și ajustată în funcție de toleranța/comorbiditățile pacientului și de eficacitatea clinică a tratamentului

- **De primă intenție se recomandă antidepresive triciclice sau anticonvulsivante de tipul gabapentin/pregabaline (nivel A de evidențe)**

- **Duloxetine și venlafaxine sunt recomandate ca linia a doua de tratament dar sunt preferate în cazul pacienților cu afecțiuni cardiace**

- **Derivații opioizi puternici și lamotrigina sunt indicați ca medicație de linia a doua/a treia (nivel B)**

c. În cazul polineuropatiei din infecția HIV, nu există dovezi cu privire la eficacitatea vreunui tratament

#### **2. Nevralgia postherpetică:**

a. Medicație de linia 1 (nivel A de evidențe)

- **Antidepresive triciclice**

- **Pregabaline**

- **Gabapentin**

- **Lidocaina topic**

b. Medicație de linia a 2-a:

- **Opioizi puternici**

### **3. Nevralgia idiopatică de trigemen:**

a. Medicație de linia 1:

- **cu doze între 200 - 1200 mg/zi (nivel A de evidențe)**

- **Oxcarbazepina cu doze între 600 și 1800 mg/zi (nivel B de evidențe)**

b. Medicația de linia a 2-a:

- **Baclofen**

- **Lamotrigina**

c. Având în vedere caracterul cronic recurent al atacurilor dureroase, trebuie ca pacientul să-și adapteze doza de medicamente la frecvența crizelor

d. La pacienții la care tratamentul medicamentos nu dă rezultate trebuie avut în vedere și 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 și pe profilul de siguranță al medicamentului

- Medicația de linia 1:

• În durerea după AVC sau traumatism spinal și în scleroza multiplă se recomandă

**pregabalinum, gabapentinum sau antidepresive triciclice (nivel B de evidențe)**

- Medicația de linia a 2-a:

• **Lamotriginum (nivel B de evidențe)**

### **5. În alte afecțiuni 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 afecțiuni se recomandă utilizarea de antidepresive triciclice sau pregabalinum sau gabapentinum sau carbamazepinum în concordanță cu toleranța și eficacitatea clinică (nivel I și II de evidențe)

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23, cod (N030C): DUREREA CRONICĂ DIN CANCER**

NOTĂ:

Pentru toate aserțiunile de mai jos sunt precizate în paranteză nivelele de evidență (A - D) conform definițiilor Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

### **EVALUAREA DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:**

1. Înaintea inițierii tratamentului trebuie efectuată o evaluare atentă a durerii, pentru a determina tipul și intensitatea acesteia, precum și 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, funcțională, psihosocială și spirituală). (C)

4. Trebuie efectuată și o evaluare completă a stării psihologice și a condiției sociale. Aceasta trebuie să includă evaluarea anxietății și, mai ales, a depresiei, precum și a concepțiilor pacientului despre durere. (B)

5. Severitatea durerii și efectul negativ al durerii asupra pacientului trebuie diferențiate și 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 pacienții cu cancer trebuie recunoscută de toți medicii ca fiind o urgență medicală și trebuie evaluată și tratată fără întârziere. (C)

8. De asemenea, trebuie evaluate concepțiile pacientului și ale familiei acestuia despre durere. (C)

#### **PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI DURERII LA PACIENȚII CU CANCER:**

1. Pacienților trebuie să le fie oferite informații și instrucțiuni referitoare la durere și managementul acesteia și trebuie încurajați 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 referință pentru terapia durerii la pacienții 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 funcție de evaluarea inițială, iar doza trebuie titrată potrivit concluziilor reevaluării regulate a răspunsului la tratament. (B)

5. Tratamentul antialgic trebuie să înceapă cu medicamentele de pe treapta scărilor analgezice OMS corespunzătoare severității durerii. (B)

6. Prescrierea analgeziei inițiale trebuie întotdeauna ajustată în funcție de modificările apărute în severitatea durerii. (B)

7. Dacă durerea devine mai severă și nu este controlată cu medicația corespunzătoare unei anumite trepte, trebuie prescrisă medicația corespunzătoare treptei următoare pe scara analgezică OMS. Nu se recomandă prescrierea unui alt analgezic de aceeași potență (de pe aceeași treaptă a scărilor OMS). (B)

8. La toți pacienții cu durere oncologică moderată sau severă, indiferent de etiologie, trebuie încercată analgezia opioidă. (B)

9. Medicația analgezică pentru o durere continuă trebuie prescrisă regulat și profilactic, nu "la nevoie". (C)

#### **ALEGEREA ANALGEZICELOR PENTRU DUREREA ONCOLOGICĂ**

##### **• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS I: DURERE UȘOARĂ**

1. Pacienții cu durere ușoară trebuie tratați cu un antiinflamator nesteroidian sau cu paracetamol. Alegerea preparatului trebuie individualizată. (A)

2. La pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și 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 pacienții care primesc un antiinflamator nesteroidian și prezintă efecte secundare gastrointestinale, dar necesită continuarea tratamentului, se va asocia omeprazol 20 mg/zi. (A)

##### **• TREAPTA ANALGEZICĂ OMS II: DURERE UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

1. Pacienții cu durere ușoară până la moderată trebuie tratați cu codeină, dihidrocodeină sau tramadol PLUS paracetamol sau un antiinflamator nesteroidian. (B)

2. Dacă efectul opioidului pentru durerea ușoară 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 scărilor analgezice. (C)

3. Analgezicele combinate, conținând doze subterapeutice de opioide slabe, nu ar trebui utilizate pentru controlul durerii la pacienții 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 pacienții cu cancer. (B)

2. Calea de administrare orală este cea mai recomandată și 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**

**INIȚIEREA ȘI TITRAREA MORFINEI ADMINISTRATE PE CALE ORALĂ**

1. Doza de opioid trebuie titrată în așa 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 menține nivele analgezice constante. (C)

4. Când se inițiază tratamentul opioid cu preparate de morfină orală cu eliberare imediată, se va începe cu 5 - 10 mg la 4 - 6 ore, dacă nu există contraindicații.

**ANALGEZIA PENTRU DUREREA INCIDENTĂ (DUREREA BREAKTHROUGH)**

1. Toți pacienții tratați 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 obținut cu preparate de morfină cu eliberare imediată trebuie luată în considerare conversia la aceeași 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)

**EFFECTE SECUNDARE, TOXICITATE, TOLERANȚĂ ȘI DEPENDENȚĂ**

1. La toți pacienții tratați 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, menținerea unei hidratari adecvate și tratamentul agitației/confuziei cu haloperidol 1,5 - 3 mg oral sau subcutanat (această doză poate fi repetată la interval de 1 oră în situații acute). (C)

3. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul toleranței farmacologice, pentru că acest fenomen nu apare în practica clinică. (B)

4. Inițierea analgeziei opioide nu trebuie amânată din considerentul temerilor nefondate legate de dependența psihologică. (C)

5. Pacienții trebuie asigurați că nu vor deveni dependenți psihologic de analgezicele opioide din tratamentul pe care-l primesc. (B)

## **ADMINISTRAREA PARENTERALĂ**

1. La pacienții 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. Informații detaliate legate de stabilitatea și 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 competența de a efectua aceste manopere. (C)

## **OPIOIDE ALTERNATIVE**

1. Opioidele alternative pot fi utilizate la pacienții cu durere opioid-responsivă care prezintă efecte secundare intolerabile la administrarea morfinei. (B)
2. Fentanylul transdermic este un analgezic eficient în durerea severă și poate fi utilizat la pacienții cu durere stabilă ca alternativă la morfină, precum și în cazul imposibilității utilizării căii de administrare orale. (B)
3. Oxycodona este o alternativă la pacienții care nu tolerează morfina. (B)
4. Hidromorfonul este o alternativă utilă în cazul toleranței dificile la morfină sau la pacienții cu disfuncții cognitive induse de morfină. (B)

## **CO-ANALGETICELE**

1. La pacienții cu durere neuropată trebuie asociat un antidepresiv (preferabil triciclic) și/sau un anticonvulsivant (preferabil gabapentin sau carbamazepină). (A)
2. La pacienții cu hipertensiune intracraniană, durere osoasă severă, infiltrare sau compresiune nervoasă, compresiune medulară, durere hepatică capsulară sau edeme localizate sau infiltrare de părți moi trebuie încercată corticoterapia cu doze mari de dexametazon (dacă nu sunt contraindicații). (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 opțiune terapeutică valoroasă pentru metastazele osoase dureroase. (C)
3. Pentru metastazele cerebrale care induc cefalee, se recomandă asocierea de corticoterapie în doze mari și radioterapie paleativă pe cutia craniană. (C)
4. Bisfosfonații trebuie să facă parte din tratamentul tuturor pacienților cu mielom multiplu. (A)
5. Bisfosfonații trebuie să facă parte din terapia pacienților cu cancer mamar și metastaze osoase dureroase. (A)

## **MANOPERE INTERVENȚIONALE PENTRU TRATAMENTUL DURERII ONCOLOGICE**

1. La pacienții cu durere în etajul abdominal superior, mai ales la cei cu cancer pancreatic, există alternativa blocului neurolitic de plex celiac. (A)
2. La pacienții la care durerea nu poate fi controlată prin alte mijloace se impune evaluarea în vederea unei manopere intervenționale în vederea realizării analgeziei. (C)

## **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 24, cod (NG01G): TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI**

### **Principii terapeutice generale:**

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:

- se însoțește de modificări EEG caracteristice;
- exista în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
- criza însoțește 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 condițiile 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 aceleași principii ca cele de mai sus;

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obține 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 puțin probabil că se va obține un răspuns bun la încercări ulterioare de terapie monodrog, dacă diagnosticul a fost corect și 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 și terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament în terapie monodrog, o altă asociere de 2 medicamente sau **în mod cu totul excepțional și bine argumentat științific 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/parțiale:**

- 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 poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ - TERAPIE BIOLOGICĂ<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

**I. Urticarie cronică spontană - generalități**

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecțiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariția spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/și a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puțin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalența bolii se estimează la 0,5 - 1% din populația generală.

Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcție 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 evidențiază apariția spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace și migrator având o persistență de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic și persistă cel puțin 6 săptămâni. Papulele sunt însoțite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunțită.

b. Evaluarea severității bolii și a eficacității 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 dimineața și seara timp de șapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică și se obține o evaluare a severității bolii scorul variind între 0 - 42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puțin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).

c. Calitatea vieții pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulți respectiv cDLQI pentru copii și adolescenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.

d. Pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și 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 și anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. Pe baza rezultatelor

obținute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităților cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

### **III. Tratament**

Urticaria cronică spontană este o afecțiune care afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenția cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienții pot utiliza terapii sistemice convenționale și/sau terapii biologice.

#### **Tratamentul convențional sistemic**

Tratamentul convențional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generația 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 obține un răspuns satisfăcător se poate crește 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 pacienți adulți și adolescenți (12 - 17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaționale 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 pacienți respondenți cei la care după 6 luni de tratament s-a obținut un scor UAS7 < 16 dar nu a ajuns la valoarea 0 și o scădere a scorului DLQI cu cel puțin 5 puncte față de momentul inițial. La acești pacienți, medicul poate decide continuarea terapiei, cu evaluare periodică la 6 luni. Evaluarea va fi atât pentru eficacitate cât și pentru siguranță.

Întreruperea tratamentului cu Omalizumab se poate lua în considerare atât la pacienții non-respondenți (UAS7 ≥ 16) după primele 6 luni de tratament cât și la cei complet respondenți (UAS7 = 0 susținut 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 injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparținător. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse.

În situațiile 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 susținut pe o perioadă de timp de ≥ 8 săptămâni), după minimum 6 luni de tratament, în situația reapariției leziunilor urticariene, se vor lua în considerare toate criteriile de re-inițiere a tratamentului biologic cu omalizumab (pacienți adulți pct.4, adolescenți 12 - 17 ani pct.5).



#### **IV. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți**

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană

și

- Scorul UAS7 $\geq$ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 $\geq$ 28

și

- DLQI $\geq$  10

și

- Pacient eligibil pentru terapia biologică

și

- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:

îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații 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 agenți biologici pentru pacienții adolescenți (12 - 17 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților adolescenți (12 - 17 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană

și

- Scorul UAS7 $\geq$ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 $\geq$ 28

și

- cDLQI $\geq$  10

și

- Pacient eligibil pentru terapia biologică

și

- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:

îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 2 - 4 săptămâni

sau

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

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite

#### **Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (Anexa 5).

#### **VI. Criterii de excludere:**

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

### **Contraindicații absolute**

1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți.
2. Copii cu vârsta sub 12 ani

### **Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:**

1. Afecțiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina și alăptarea

### **VII. Evaluarea tratamentului**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca și criteriu minim de eficiență obținerea la 6 luni de la inițierea terapiei a unui scor de UAS7 < 16 și a unui scor DLQI scăzut cu cel puțin 5 unități față de scorul inițial. Obiectivul terapeutic urmărit (ținta terapeutică) este obținerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7 = 0 și DLQI de 0 - 2. Reacțiile adverse se monitorizează pe toată perioada administrării și se raportează conform protocoalelor de farmacovigilență în vigoare.

### **Oprirea tratamentului cu Omalizumab**

În cazul hipersensibilității demonstrate la medicament sau a apariției unei reacții adverse severe din cauza tratamentului.

### **VII. Prescriptori**

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialitățile: alergologie și imunologie clinică, dermatologie-venerologie. Pe baza scrisorii medicale medicul de familie poate prescrie terapia în perioadele dintre evaluări dar nu poate face evaluarea sau prescripția 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 și prurit, ISS7 și HSS7, având scor săptămânal.

Scorul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.

| Scor | Papule                                                           | Prurit                                                                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Absente                                                          | Absente                                                                                                                 |
| 1    | Ușor (<20 papule/24 ore)                                         | Ușor (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 confluențe) | 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 și >50 papule în 24 de ore sau arii mari, confluente de papule
  - UAS7 = 16 - 27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule în 24 de ore
  - UAS7 = 7 - 15, UCS ușoară, prurit ușor și până în 20 de papule în 24 de ore
  - UAS7 = 1 - 6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 în 24 de ore
  - UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule și prurit mai mult de 7 zile
- UAS7  $\geq$  16 și angioedem sau UAS7  $\geq$  28 reprezintă CSU forma severă.**

## Anexa Nr. 2

### SCORUL DLQI pentru adulți și 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 afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână.

Textul chestionarului este următorul:

#### Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Nume pacient:

Semnătura pacient:

Adresa:

Data:

Diagnostic:

Nume și parafa medic:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/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/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc. ©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 "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)**

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume părinți:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume și parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/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 puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc. ©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 "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

### Anexa Nr. 3

#### Fișa inițială de evaluare și monitorizare a pacientului adult și adolescent ( 12 -17 ani) cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic

##### DATE GENERALE

##### Pacient:

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii (zi/lună/an): \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Adresă corespondență/telefon: .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐

Anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Nume medic de familie + adresă corespondență: .....

**Medic curant alergolog/dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa:                      Semnătura:

**I. DIAGNOSTIC ȘI 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 și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse), eficiență etc.) |
|------------|------|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------|
|            |      |                |              |                                                                     |
|            |      |                |              |                                                                     |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

### III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește<br>continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1.         |              |              |                                                                         |
| 2.         |              |              |                                                                         |

#### IV. EVALUARE CLINICĂ:

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_ Talie (cm): \_\_\_

|                    |                       |        |
|--------------------|-----------------------|--------|
|                    | La inițierea terapiei | Actual |
| <b>Scor UAS7*)</b> |                       |        |
| <b>Scor DLQI*)</b> |                       |        |

\*) se vor anexa formularele semnate de pacient ȘI SEMNATE ȘI 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 autenticată prin semnătura și 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 reactivă (CRP)            |      |          |                |
| ATPO                                 |      |          |                |
| Alte date de laborator semnificative |      |          |                |

#### VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE ☐ CONTINUARE ☐

Agent biologic (DC) ..... (DCI) .....

|   | interval                                                    | data administrării | doza | mod administrare |
|---|-------------------------------------------------------------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială                                             | 0                  |      |                  |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la fiecare 6 luni |                    |      |                  |

#### VII. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Excelenta -      Bună ☐      Necorespunzătoare ☐

### VIII. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....  
.....

#### NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la șase luni de la inițierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.

Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

#### Anexa Nr. 4

#### Declarație de consimțământ pacient adult

#### DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiei administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim.

Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru paciente)

Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME .....

PRENUME .....

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Data: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Semnătura și parafa medic:



## Anexa Nr. 5

### Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

#### CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

**Copilul** .....

**CNP copil:**

**Subsemnații** .....

**CNP:**

**CNP:**

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str. ...., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ...., ap. ..., sector ....., localitatea ....., județul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru pacienți)

Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant alergolog/dermato-venerolog.

#### Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data ..... Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

Semnătura și parafa medicului

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

#### Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ\*)

\*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

#### I. Indicația terapeutică

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică

## **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

### **1. Criterii de includere**

Pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, simptomatică (clasele II - IV NYHA), diagnosticată după cum urmează:

a) fracția de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 40\%$ , documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă;

b) fracția de ejeție a ventriculului stâng  $> 40\%$ , documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă;

și

peptide natriuretice cu valori crescute (NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml în ritm sinusal, respectiv  $\geq 600$  pg/ml în fibrilație atrială);

și

dovada imagistică de afectare cardiacă structurală (hipertrofie ventriculară stângă sau dilatarea atriului stâng).

În toate situațiile, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum trebuie asociat tratamentului etiologic (atunci când el există), tratamentului comorbidităților și tratamentului cu celelalte clase terapeutice având indicație în tratamentul insuficienței cardiace, în funcție de profilul clinic al pacientului.

### **2. Criterii de excludere:**

- pacienții cu RFG  $< 25$  ml/minut (pentru dapagliflozinum);
- pacienții cu RFG  $< 20$  ml/minut (pentru empagliflozinum);
- diabet zaharat tip I;
- vârsta sub 18 ani;
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză;
- temporar, la pacienții care dezvoltă depleție 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. Contraindicații importante:**

Dapagliflozinum/Empagliflozinum este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- în sarcină sau alăptare;
- în caz de intervenție chirurgicală majoră.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.

- Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau în dializă. Empagliflozinum poate fi inițiat la

pacienții cu RFG  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau în dializă.

- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- Vârstnici ( $\geq 65$  de ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

- Dapagliflozinum/Empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și 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 prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

## **VI. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

a) Siguranța tratamentului:

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică  $< 100$  mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum/ empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum/empagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b) Eficiența tratamentului:

- clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei;
- paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienții inițiați conform prezentului protocol și la care se constată o ameliorare a fracției de ejeție în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum/empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.

## **VII. Prescriptori**

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM\*\*1 $\Omega$  ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM\*\*1 $\Omega$ \*)**

\*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

**1. Dermatita atopică (D.A.)** este o afecțiune 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 viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10 - 25% la copii și 2 - 4% până la 10% la adulți.

D.A. este o afecțiune multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici, afectarea funcției de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

## **2. Scoruri și Clasificare**

Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum și simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatitis). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:

- forma ușoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-50
- forma severă SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare sau egal cu 10.

## **3. Diagnosticul pacientului cu D.A.**

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD

- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI, CDLQI sau IDLQI

- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și 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, electroliți (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opțional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire cărora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

## **4. Tratamentul pacientului cu D.A.**

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor și să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este

previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente și nu numai, medicația în D.A. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele ușoare cât și ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficiența 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 și UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților 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 acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

#### **Adulți - peste 18 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doza inițială, 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 excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrativă de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

#### **Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 - 17 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12 - 17 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câte două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții 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 pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

| Greutate corporală a | Doză inițială | Doze ulterioare |
|----------------------|---------------|-----------------|
|----------------------|---------------|-----------------|

| pacientului     |                                  | (administrare la interval de 2 săptămâni) |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| sub 60 kg       | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg                                    |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg                                    |

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

#### **Copii cu vârsta între 6 - 11 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 - 11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecție de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și 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 pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții 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 pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială                                                                  | Doze ulterioare                                                                            |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție 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 injecții de 300 mg)                                               | 300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)                                                    |

\*) La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin 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 pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

#### **Copii cu vârsta între 6 luni - 5 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni - 5 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială                 | Doze ulterioare                         |
|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg  | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |

Dupilumab poate fi utilizat în asociere cu dermatocorticoizi sau uneori, atunci când nu există contraindicații, cu inhibitori topici de calcineurină. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni. Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

#### **6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile în România**

**Baricitinib** - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 și JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acționează la nivel intracelular.

Indicație terapeutică: adulți cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4 mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienții omit să își administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea inhibitorilor de JAK (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani și la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă inițierea 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 pacienți este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află.**

#### **a) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți (peste 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:

- pacientul suferă de dermatită atopică (formă moderat-severă (SCORAD > 25)

și

- DLQI  $\geq$  10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:

îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător)

după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:

- o corticoterapie sistemică
- o ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
- o fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 ședințe/săptămână)

**sau**

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

**sau**

• pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

**sau**

- sunt cu o boală cu recădere rapidă

**Notă:**

**pentru următoarele categorii de pacienți:**

- cu afecțiuni CV,
- cu tromboze venose sau risc de embolie,
- cu afecțiuni onco-hematologice
- cu infecții severe,
- marii fumători
- cu vârsta peste 65 de ani

**terapia cu inhibitorii de JAK se inițiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă și beneficiul terapeutic depășește riscurile.**

**b) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 - 17 ani**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatită atopică (formă severă (SCORAD > 50)

**și**

- cDLQI  $\geq$  10

**și**

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**c) Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni-5 ani**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatită atopică formă severă (SCORAD >50)

**și**

- IDLQI  $\geq$  10

**și**

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

## **7. Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie.

Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 luni - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).



## **8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/inhibitorii de JAK:**

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

- copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

- vârsta sub 18 ani
- pacienți cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de  $0,5 \times 10^9$  celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de  $1 \times 10^9$  celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mică de 8 g/dl

- pacienți cu clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/minut

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

### **Contraindicații absolute (se vor exclude):**

- Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;
- Antecedente de hipersensibilitate la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
- Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK .

### **Contraindicații relative:**

- Sarcina și alăptare
- Infecții parazitare (Helminth)
- Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
- Afecțiuni însoțite de eozinofilie
- Infecție HIV sau SIDA
- Afecțiuni maligne sau premaligne
- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- Conjunctivită și cheratită
- Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
- Hepatită virală cu virus B sau C
- Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)
- Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

## **EVALUAREA TRATAMENTULUI**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI/iDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului

este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei (deși pacientul se află în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție 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 convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate reiniția terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Dacă întreruperea tratamentului este de data mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică sau cu inhibitori de JAK.

**Calendarul evaluatorului:**

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

**1. Evaluarea de pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pretratament) prin următoarele de investigații:

|                                                       |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                                     | SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI                                                                                                          |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |                                                                                                                                     |
| Infecție TBC*)                                        | - testul cutanat tuberculinic sau<br>- IGRA<br>(opțional pentru Dupilumab)                                                          |
| Teste serologice                                      | - HLG, VSH<br>- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional) |
| Urina                                                 | analiza urinii                                                                                                                      |
| Radiologie                                            | Radiografie cardio-pulmonară                                                                                                        |
| Alte date de laborator semnificative                  | - după caz                                                                                                                          |

\*) opțional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

**2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice**

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

|                                                       |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                                     | SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI reduse                                                                                                   |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |                                                                                                                                     |
| Teste serologice                                      | - HLG, VSH<br>- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional) |
| Urina                                                 | - analiza urinii                                                                                                                    |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Alte date de laborator semnificativ | - după caz |
|-------------------------------------|------------|

**3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/inhibitor de JAK**

|                                     |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Severitatea bolii                   | SCORAD redus cu 50% față de momentul inițierii și DLQI/cDLQI/iDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte față de momentul inițierii) |
| Teste serologice                    | HLG, VSH<br>creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional)     |
| Urina                               | Analiza urinii                                                                                                                      |
| Alte date de laborator semnificativ | după caz                                                                                                                            |

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

|                                                       |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                                                                                     | Monitorizare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Severitatea bolii                                     | - SCORAD redus cu 50% față de scorul inițial                                                                        | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                       | - DLQI/cDLQI/iDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte față de scorul inițial).                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) | Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, malignați etc.                              | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Infecție TBC*)                                        | - testul cutanat tuberclic sau<br><br>- IGRA (opțional pentru Dupilumab)                                            | După primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprolaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Începând cu al doilea an și pentru aceștia se solicită doar avizul medicului pneumolog<br>Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog<br>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, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional) | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Urina                                                 | analiza urinii                                                                                                      | la fiecare 6 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Radiologie                                            | radiografie cardio-pulmonară                                                                                        | Anual                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                     |          |          |
|-------------------------------------|----------|----------|
| Alte data de laborator semnificativ | după caz | după caz |
|-------------------------------------|----------|----------|

\*) obligatorie pentru inhibitorii de JAK

**PRESCRIPTORI:** tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceștia au obligația de a introduce pacientul în Registrul Național de Dermatită Atopică

## Anexa Nr. 1

### SCORUL DLQI pentru adulți

#### 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 afecțiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

#### Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnătură pacient:

Nume și parafă medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/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/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc                      Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale?**

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc                      Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc                      Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)**

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume părinți:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume și parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii?**

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/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 puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©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 "puțin"

- 2 pentru "mult"

- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii 6 luni- 5 ani (iDLQI)**

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume părinți:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume și parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

**Severitatea dermatitei**

În ultima săptămână, **cât de severă** credeți că a fost dermatita copilului dvs?: ex: cât de roșie, cu scuame, inflamată sau extinsă

|                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| Foarte severă    | <input type="checkbox"/> |
| Severă           | <input type="checkbox"/> |
| Medie            | <input type="checkbox"/> |
| Ușoară           | <input type="checkbox"/> |
| Fără manifestări | <input type="checkbox"/> |

### **Indicele de calitate a vieții**

- |                                                                                                                                            |                                                                                |                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. În ultima săptămână, cât de mult a avut copilul dvs. <b>mâncărime și s-a scărpinat</b> ?                                                | Permanent<br>Mult<br>Puțin<br>Deloc                                            | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |
| 2. În ultima săptămână, care a fost <b>dispoziția</b> copilului dvs.?                                                                      | A plâns mereu, foarte capricios<br>Foarte iritabil<br>Ușor iritabil<br>Fericit | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |
| 3. În ultima săptămână, aproximativ cât timp a durat, în medie, <b>să adormiți</b> copilul în fiecare seară?                               | Mai mult de 2 ore<br>1 - 2 ore<br>15 min - 1 oră<br>0 - 15 min                 | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |
| 4. În ultima săptămână, care a fost în medie timpul total în care <b>somnul de noapte</b> al copilului a fost perturbat în fiecare noapte? | 5 ore sau mai mult<br>3 - 4 ore<br>1 - 2 ore<br>Mai puțin de o oră             | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |
| 5. În ultima săptămână, eczema copilului dvs. l-a deranjat <b>la joc sau înot</b> ?                                                        | Foarte mult<br>Mult<br>Puțin<br>Deloc                                          | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |
| 6. În ultima săptămână, eczema copilului dvs. l-a împiedicat <b>să participe sau să se bucure de alte activități în familie</b> ?          | Foarte mult<br>Mult<br>Puțin<br>Deloc                                          | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |
| 7. În ultima săptămână, au fost probleme ale copilului dvs. <b>pe durata meselor</b> , din cauza eczemei?                                  | Foarte mult<br>Mult<br>Puțin<br>Deloc                                          | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |

8. În ultima săptămână, au fost probleme ale copilului dvs. din cauza **tratamentului**? Foarte mult ☐  
Mult ☐  
Puțin ☐  
Deloc ☐
9. În ultima săptămână, eczema copilului dvs a făcut ca **îmbrăcatul și dezbrăcatul** copilului să fie neplăcute? Foarte mult ☐  
Mult ☐  
Puțin ☐  
Deloc ☐
10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **în timpul îmbăierii** faptul că are eczemă copilul dv? Foarte mult ☐  
Mult ☐  
Puțin ☐  
Deloc ☐

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului

11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

## Anexa Nr. 2

### Declarație de consimțământ pacient adult

#### DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata ..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuală sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....



Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME .....

PRENUME .....

Medic: (completați cu majuscule)

NUME .....

PRENUME .....

Semnătură pacient:

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Semnătură și parafă medic:

### **Anexa Nr. 3**

#### **Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric**

#### **CONSIMȚĂMÂNT PACIENT**

**Copilul** .....,

**CNP copil:**

**Subsemnații** .....,

**CNP:**

**CNP:**

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str. ...., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ...., ap. ..., sector ...., localitatea ....., județul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

☐ (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

#### **Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)

(facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului"

**Anexa Nr. 4**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK**

**PACIENT**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii:

CNP:

Adresa .....

.....

.....

Telefon .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

**I. CO-MORBIDITĂȚI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

|                                                                                                    | DA/NU | Data diagnostic<br>(lună/an) | Tratament<br>actual |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| Infecții acute                                                                                     |       |                              |                     |
| Infecții recidivante/persistente                                                                   |       |                              |                     |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice |       |                              |                     |
| HTA                                                                                                |       |                              |                     |
| Boala ischemică coronariană/IM                                                                     |       |                              |                     |
| ICC                                                                                                |       |                              |                     |
| Tromboflebită profundă                                                                             |       |                              |                     |
| AVC                                                                                                |       |                              |                     |
| Epilepsie                                                                                          |       |                              |                     |
| Astm bronșic                                                                                       |       |                              |                     |
| BPOC                                                                                               |       |                              |                     |
| Ulcer gastro-duodenal                                                                              |       |                              |                     |

|                                                                                                                                  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| Boli hepatice                                                                                                                    |  |  |  |
| Boli renale                                                                                                                      |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu:<br>dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> |  |  |  |
| Afecțiuni sanguine - descrieți                                                                                                   |  |  |  |
| Reacții (boli) alergice<br>locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>                                   |  |  |  |
| Afecțiuni cutanate                                                                                                               |  |  |  |
| Neoplasme - descrieți localizarea                                                                                                |  |  |  |
| Spitalizări                                                                                                                      |  |  |  |
| Intervenții chirurgicale                                                                                                         |  |  |  |
| Alte boli semnificative                                                                                                          |  |  |  |

## II. DIAGNOSTIC ȘI 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 pretratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiența etc.) |
|------------|------|----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
|            |      |                |              |                                                                        |
|            |      |                |              |                                                                        |

\*) Termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

## IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|
|            |              |              |                                                                      |
|            |              |              |                                                                      |

## V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:

| Medicament | Doză | Date începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
|            |      |                |                                   |
|            |      |                |                                   |

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

Date: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

|                                                                                                                  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|--------|
| <b>Scor SCORAD</b>                                                                                               |                       |           |        |
| <b>Scor DLQI</b> (se vor anexa formulare semnate de pacient și semnate și 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 autenticată prin semnătura și 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                                            |      |          |                |
| Electroliti (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ) |      |          |                |
| 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 PROPUȘ:

INIȚIERE ☐

Medicament (denumire comercială) ..... (DCI) .....

|   | interval           | administrare a datelor | doza | mod administrare |
|---|--------------------|------------------------|------|------------------|
| 1 | Vizita inițială    | zz/ll/a                |      |                  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a                |      |                  |

**IX. REACȚII ADVERSE (RA)** legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

### X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

### XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

#### NOTĂ:

Fișa se completează citiț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. și a unui pacient care are terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultație, rețetă etc.) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

#### Anexa Nr. 5

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului copil cu vârsta între 6 luni - 11 ani cu DA forma severă și a pacientului adolescent cu vârsta între 12 - 17 ani cu D.A. forma moderat-severă, aflat în tratament cu agent biologic**

#### PACIENT

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii:

CNP:

Adresa .....

.....

.....

Telefon aparținător legal .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

**I. CO-MORBIDITĂȚI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

|                                                                                                                                  | DA/NU | Data diagnostic<br>(lună/an) | Tratament<br>actual |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------|---------------------|
| Infecții acute                                                                                                                   |       |                              |                     |
| Infecții recidivante/persistente                                                                                                 |       |                              |                     |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice                               |       |                              |                     |
| HTA                                                                                                                              |       |                              |                     |
| Boala ischemică coronariană/I                                                                                                    |       |                              |                     |
| ICC                                                                                                                              |       |                              |                     |
| Tromboflebită profundă                                                                                                           |       |                              |                     |
| AVC                                                                                                                              |       |                              |                     |
| Epilepsie                                                                                                                        |       |                              |                     |
| Astm bronșic                                                                                                                     |       |                              |                     |
| BPOC                                                                                                                             |       |                              |                     |
| Ulcer gastro-duodenal                                                                                                            |       |                              |                     |
| Boli hepatice                                                                                                                    |       |                              |                     |
| Boli renale                                                                                                                      |       |                              |                     |
| Diabet zaharat - tratament cu:<br>dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> |       |                              |                     |
| Afecțiuni sanguine - descrieți                                                                                                   |       |                              |                     |
| Reacții (boli) alergice<br>locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>                                   |       |                              |                     |
| Afecțiuni cutanate                                                                                                               |       |                              |                     |
| Neoplasme - descrieți localizarea                                                                                                |       |                              |                     |
| Spitalizări                                                                                                                      |       |                              |                     |
| Intervenții chirurgicale                                                                                                         |       |                              |                     |
| Alte boli semnificative                                                                                                          |       |                              |                     |

**II. DIAGNOSTIC ȘI 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 pretratement, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficienta etc.) |
|------------|------|----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|
|            |      |                |              |                                                                        |
|            |      |                |              |                                                                        |

\*) Termenele de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|----------------------------------------------------------------------|
|            |              |              |                                                                      |
|            |              |              |                                                                      |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.:**

| Medicament | Doză | Date începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
|            |      |                |                                   |
|            |      |                |                                   |

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

Date: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|                                                                                                                                      | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|--------|
| <b>Scor SCORAD</b>                                                                                                                   |                       |           |        |
| <b>Scor cDLQI/iDLQI</b> (se vor anexa formulare semnate de părinte/tutore legal și semnate și 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 autenticată prin semnătura și 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                                            |      |          |                |
| Electroliti (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ) |      |          |                |
| 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 PROPUȘ:

INIȚIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

|   | interval           | administrare a datelor | doza | mod administrare |
|---|--------------------|------------------------|------|------------------|
| 1 | Vizita inițială    | zz/ll/a                |      |                  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a                |      |                  |

**IX. REACȚII ADVERSE (RA)** legat de terapia D.A. (descriere a RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

### X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐



## **XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

### **NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de D.A. și a unui pacient care are terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registru a documentelor justificative - nr. de înregistrare consultație, rețetă etc.) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe 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 și distribuția tipică:
  - Lichenificare flexurală la adulți
  - Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii
- (3) Dermatită cronică sau cu recăderi
- (4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

- (1) Xeroza
- (2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
- (3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate
- (4) IgE seric crescut
- (5) Vârsta precoce a debutului
- (6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)
- (7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
- (8) Eczema mamelonară
- (9) Cheilită
- (10) Conjunctivită recurentă
- (11) Pliul infraorbital Dennie -Morgan
- (12) Keratoconus
- (13) Cataractă subcapsulară anterioară
- (14) Pigmentare periorbitală
- (15) Paloare facială, eritem facial
- (16) Pitiriazis alb
- (17) Pliuri anterioare ale gâtului
- (18) Prurit indus de hipersudorație
- (19) Intoleranță la lâna și solvenți lipidici

- (20) Dermatita foliculară
- (21) Intoleranță alimentară
- (22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali
- (23) Dermografism alb și albire întârziată.

**Protocol terapeutic corespunzător poziției 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. Indicații:**

| Indicație                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Medicamente din clasa anticoagulantelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentrație                                            | Codificare la prescriere |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc.                                                                                                                                       | Apixabanum 2,5 mg și 5 m<br>Dabigatranum etexilatum 110 mg și 150 mg<br>Edoxabanum 30 mg și 60 mg<br>Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg | 486                      |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente.                                                                                                                                                             | Apixabanum 2,5 mg și 5 mg<br>Edoxabanum 30 mg și 60 mg<br>Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg                                            | 490                      |
| Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.                                                                                                                                              | Apixabanum 2,5 mg<br>Rivaroxabanum 10 mg                                                                                          | 633                      |
| Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.                                                                                                                               | Apixabanum 2,5 mg<br>Dabigatranum etexilatum 110 mg<br>Rivaroxabanum 10 mg                                                        | 638                      |
| Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți 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:**

| Indicație | Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat |
|-----------|--------------------------------------------------------------|
|-----------|--------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă <math>\geq 75</math> ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA <math>\geq</math> II).</p> | <p>Pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC <math>\geq 2</math> la bărbați sau <math>\geq 3</math> la femei, calculat în modul următor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) - 1 punct</li> <li>- hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv - 1 punct</li> <li>- vârstă <math>\geq 75</math> de ani - 2 puncte</li> <li>- diabet zaharat (glicemie "a jeun" peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale și/sau insulină) - 1 punct</li> <li>- antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte</li> <li>- istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct</li> <li>- vârstă între 65 - 74 ani - 1 punct</li> <li>- sex feminin - 1 punct</li> </ul> <p>NOAC se administrează și la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC <math>\geq 1</math> la bărbați sau <math>\geq 2</math> la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.</p> |
| <p>Tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți</p>                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Pacienții adulți cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;</li> <li>- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;</li> <li>- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor;</li> <li>- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului</p>                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>1. pacienți cu boală aterosclerotică coronariană:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).</p> | <p>a) vârsta <math>\geq 65</math> ani;<br/> <b>ȘI</b><br/> b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani<br/> SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenție coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de "bypass" coronarian multivascular;<br/> SAU<br/> a) vârsta <math>&lt; 65</math> ani;<br/> <b>ȘI</b><br/> b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin două teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15 - 60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună).<br/> 2. pacienți cu boală arterială periferică:<br/> - antecedente de revascularizare (chirurgicală sau intervențională) membrele inferioare;<br/> SAU<br/> - antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice;<br/> SAU<br/> - antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț <math>&lt; 0,90</math> și/sau stenoză arterială periferică semnificativă (<math>\geq 50\%</math>), confirmată prin ultrasonografie/angiografie<br/> SAU<br/> - antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativă (<math>\geq 50\%</math>), de artera carotida, confirmată prin ultrasonografie/angiografie.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină și alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu clearance al creatininei  $< 15$  ml/min sau la pacienții dializați;

- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni 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; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură. Nu se recomandă terapia "punte" cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mică) după oprirea NOAC;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

#### IV. Contraindicații importante:

- Pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C pentru rivaroxabanum);
- Sarcina și alăptare;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;
- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic, sau în caz de afecțiuni 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; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

#### V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durată

| Indicație                                                                                                                                                                    | Apixabanum                                                                                                                                                 | Dabigatranum<br>etexilatum                                                                                                                                                                      | Edoxabanum                                                                                                                                                                                  | Rivaroxabanum                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prevenirea<br>accidentului<br>vascular cerebral și<br>a emboliei<br>sistemice la<br>pacienții adulți cu<br>fibrilație atrială și<br>cu unul sau mai<br>mulți factori de risc | - 5 mg (1<br>comprimat de 5<br>mg) administrată<br>oral de două ori pe<br>zi<br>- 2,5 mg (1<br>comprimat de 2,5<br>mg) administrată<br>oral de două ori pe | - 150 mg (1 capsula<br>de 150 mg)<br>administrată oral de<br>două ori pe zi<br>- 110 mg (1 capsula<br>de 110 mg) de două<br>ori pe zi la pacienți<br>cu vârsta peste 80<br>de ani și cei cărora | - 60 mg (1<br>comprimat de 60<br>mg) administrată<br>oral o dată pe zi<br>- 30 mg o dată pe zi<br>la pacienții cu unul<br>sau mai mulți dintre<br>următorii factori:<br>insuficiență renală | - 20 mg (1<br>comprimat de 20<br>mg), administrată<br>oral o dată pe zi<br>- 15 mg (1<br>comprimat de 15<br>mg) o dată pe zi la<br>pacienți cu<br>insuficiență renală |

|                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                               | zi la pacienții cu <b>cel puțin 2</b> din următoarele caracteristici:<br>1) vârsta $\geq 80$ de ani;<br>2) greutate corporală sub 60 kg;<br>3) creatinina serică $\geq 1.5$ mg/dl<br>- Tratament de lungă durată                                                                                                                                                                                                                               | li se administrează concomitent verapamil<br>- Tratament de lungă durată | moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15- 29 ml/min), greutate corporală scăzută $\leq 60$ kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.<br>- Tratament de lungă durată                                                                                                                                                                                       | moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15-29 ml/min)<br>- Tratament de lungă durată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți | - 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.<br>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 inițială de anticoagulate parenterale timp de cel puțin 5 zile.<br>- 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance la creatinină 15 - 29 ml/min), greutate corporală scăzută $\leq 60$ kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. | - 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;<br>- Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă);<br>- La pacienții cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii |

|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                              |                                                            |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                              |                                                            | <p>Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cât și pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.</p> | <p>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;<br/> - La pacienții cu insuficiență 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 depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi.</p> |
| Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului | 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile | -                                                          | -                                                                                                                                                                                                   | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice                                                                                              | 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată                                                                                                                                  | - 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule | -                                                                                                                                                                                                   | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                               |   |                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului                                                                                                                                 | oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile | de 110 mg.<br>- Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile. |   | oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni                                        |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți 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<br>- Tratament de lungă durată |

#### **VI. Monitorizarea tratamentului:**

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearance-ului creatininei (exclusiv prin formula Cockcroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearance-ului creatininei se face anual. La pacienții cu vârstă  $\geq 75$  ani sau la pacienții cu clearance de creatinină  $< 60$  ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.

- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare și întreruperea (temporara sau permanentă) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC.

În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, teste specifice pentru evaluarea activității anticoagulante pot fi utile.



- Administrarea de NOAC în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului.

- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

## VII. Prescriptori

| Indicație                                                                                                                                                                                                                                                | Prescriptori                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc                                                                                                     | medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.                          |
| Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente                                                                                                                           | medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală. |
| Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului                                                                                           | medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.                                                                                                                                                                                                                                      |
| Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică 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 și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.                          |

## Anexa Nr. 3

### NORME METODOLOGICE

**Art. 1 - (1)** La solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și/sau a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate (CNAS), pentru medicamentele (DCI) noi, cu decizii de includere necondiționată în Lista sau decizii de includere condiționată în Lista pentru care s-au încheiat contracte cost volum/cost volum rezultat, notate cu (\*\*), (\*\*)<sup>1</sup>, (\*\*)<sup>1β</sup> și (\*\*)<sup>1Ω</sup> în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate prevăzută în anexa la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare, denumită în continuare Lista, precum și pentru medicamentele deja

incluse în Lista pentru care au fost emise de ANMMDMR decizii de notare a unei DCI compensate cu (\*\*), (\*\*)<sup>1</sup>, (\*\*)<sup>2</sup>, Ministerul Sănătății prin direcția de specialitate, solicită Comisiilor de specialitate elaborarea protocolul terapeutic specific pe DCI sau după caz, pe afecțiune/grup de afecțiuni.

(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 necondiționată/condiționată în Lista sau după caz, a deciziilor de notare a unei DCI compensate cu (\*\*), (\*\*)<sup>1</sup>, (\*\*)<sup>2</sup>, subgrupurile populaționale sau condițiile specifice în care s-a încheiat contractul cost - volum/cost volum rezultat, rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), studiile clinice, ghiduri și protocoale de practică medicală valabile la nivel național, protocoalele internaționale în domeniu.

**Art. 2 -** Comisiile de specialitate pot iniția, din oficiu, la solicitarea autorităților prevăzute la art.1 alin. (1) sau la solicitarea deținătorului autorizației de punere pe piață/reprezentantului legal al acestuia în România, modificarea sau completarea unui protocol terapeutic pentru care:

a) ANMMDMR a emis decizie de includere necondiționată în Lista sau decizie de includere condiționată 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 și siguranță și care este inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului revizuit de Agenția Europeană a Medicamentului sau ANMMDMR;

b) ANMMDMR a emis o decizie de adăugare pentru includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional 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 și completări în RCP produs;

d) Au intervenit modificări și completări în ghiduri și protocoale de practică medicală valabile la nivel național sau protocoalele internaționale în domeniu.

e) Alte situații identificate de comisiile de specialitate.

**Art. 3 -** În situația în care două sau mai multe medicamente incluse în Lista au adresabilitate pe aceeași indicație/subgrup populațional precum și în situația în care, într-o grupă de boală prevăzută în sublista C secțiunea C1 sau în cadrul unui program național de sănătate prevăzut în sublista C secțiunea C2 din anexa la Hotărârile Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările ulterioare, există două sau mai multe medicamente cu adresabilitate pe aceeași indicație/subgrup populațional, comisiile de specialitate pot elabora protocoale terapeutice pe afecțiune/grup de afecțiuni.

**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 și cele modificate/completate din oficiu, asumate de majoritatea membrilor comisiei de specialitate și avizate de președintele comisiei se înaintează, prin direcția de specialitate a Ministerului Sănătății, ANMMDMR în vederea analizării critice și avizării, conform prevederilor legale în vigoare.

(3) În procesul de elaborare a protocoalelor terapeutice, membrii comisiilor de specialitate pot comunica instituțional prin mijloace de comunicare electronică și pot utiliza platforma informatică dedicată, realizată de Ministerul Sănătății.

**Art. 5 -** Protocolul terapeutic va avea în vedere descrierea următoarelor elemente obligatorii:

#### **I. Indicația 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, precauții speciale pentru utilizare etc.)**

**IV. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

**VI. Prescriptori**

---